

**Kupfer- und Rhodium-katalysierte asymmetrische
Additionen an Cycloalkenone und analoge
N-Sulfonyl-Imine**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Dipl.-Chem. Johannes Westmeier

aus

Marburg

Marburg, 2015

Die vorliegende Dissertation entstand in der Zeit von April 2010 bis Januar 2015 am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität in der Arbeitsgruppe und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Paultheo von Zezschwitz.

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg (Hochschulkennziffer 1180) als Dissertation angenommen am

Erstgutachter: Prof. Dr. Paultheo von Zezschwitz

Zweitgutachter: Prof. Dr. Gerhard Hilt

Tag der mündlichen Prüfung:

Vigilia pretium libertatis

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	V
Zusammenfassung	VII
Summary	XI
A. Einleitung	1
I. Michael-Additionen und moderne Entwicklungen	1
II. Diastereoselektive und asymmetrische Reaktionsführung in der konjugierten Addition	5
III. Forschungsergebnisse aus der Arbeitsgruppe VON ZEZSCHWITZ	12
B. Aufgabenstellung	16
C. Additionsreaktionen an cyclische Enone und ihre synthetische Anwendung	17
I. Rh-katalysierte asymmetrische 1,4-Additionen von Alkenyl-Nucleophilen an cyclische Enone; Silylierendes Abfangen des Enolats	17
I.1 Stand der Forschung	17
I.2 Optimierung der Rh-katalysierten asymmetrischen 1,4-Addition von Alkenylzirkonocenen an Cycloalkenone mit silylierendem Abfangen des Zr-Enolats	21
I.3 Mechanistische Untersuchungen zur Bildung des Silylenolethers	26
I.4 Aufreinigung des erhaltenen Rohprodukts aus der Silylenoletherbildung	32
I.5 Untersuchungen zur Addition weiterer Alkenylzirkonocene	37
II. Enantioselektive formale Totalsynthese von (<i>R</i>)-Sarkomycin	48
II.1 Stand der Forschung	48
II.2 Optimierung der Synthese eines direkten Vorläufers zur Bildung von (<i>R</i>)-Sarkomycin	50
II.3 Bildung von Sarkomycin unter Mikrowellen-Reaktionsbedingungen und nachfolgende Derivatisierungen	54

D. Synthese und Anwendung cyclischer, α,β-ungesättigter, aktivierter Ketimine	60
D.1 Forschungsstand zu asymmetrischen Additionen an aktivierte Imine	60
D.2 Forschungsstand zur Synthese aktivierter Imine	68
I. Untersuchung synthetischer Zugänge zu aktivierten Ketimin	77
I.1 Zugänge über Umlagerungen und Cycloadditionen	77
I.2 Zugänge durch Kondensationen mit Cycloalkanonen	84
I.3 Zugänge über die Oxidation von Allylamiden	91
II. Rh-katalysierte 1,2- und 1,4-Additionen von Metall-Organen an Ketimine	97
II.1 Bekannte Charakteristika der Rh-katalysierten Addition von AlMe_3 an cyclische, α,β -ungesättigte <i>N</i> -Tosyl-Imine	97
II.2 Weitergehende Untersuchungen zur Rh/Binap-katalysierten asymmetrischen 1,2-Addition von Al-Organen	100
II.3 Asymmetrische 1,4-Additionen von Alkenyl- und Aryl-Nucleophilen	120
III. Cu-katalysierte asymmetrische 1,4-Additionen von Alkylgruppen an <i>N</i>-Sulfonyl-Ketimine	128
III.1 Optimierung der 1,4-Addition mit anschließender distereoselektiver Hydrierung	128
III.2 Untersuchungen zur Substratbreite und übertragbaren Nucleophilen	138
E. Ausblick	160

F. NMR Experiments	166
F.1 Interconversion of Li-and Zr-Enolates	166
F.2 Treatment of Cp_2ZrCl_2 with Excess MeLi	171
F.3 NMR Analysis of the Course of the 1,4-Addition of Alkenylzirconocenes	173
G. Experimental Section	175
I. General Part	175
II. Experiments according to Chapter C.I	177
III. Experiments according to Chapter C.II	188
IV. Experiments according to Chapter D.I	196
V. Experiments according to Chapter D.II	209
VI. Experiments according to Chapter D.III	225
H. Bibliographie	252
I. Spektrenanhang	264
J. Kristallographische Daten	277

Abkürzungsverzeichnis

9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
Äq	Äquivalent(e)
Binap	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-Bi-2-naphtol
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bus	<i>tert</i> -Butylsulfonyl; Busyl
cod	Cycloocta-1,5-dien
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DPEN	1,2-Diphenylethylendiamin
dr	diastereomeric ratio; Diastereomerenverhältnis
<i>ee</i>	enantiomeric excess; Enantiomerenüberschuss
ESR	Elektronenspinresonanz
GC	Gaschromatographie
GC/MS	Gaschromatographie mit gekoppelter Massenspektrometrie
HMDS	Hexamethyldisilazan
HOMO	highest occupied molecular orbital; höchstes besetztes Molekülorbital
IR	Infrarot
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital; niedrigstes unbesetztes Molekülorbital
MAO	Methylaluminoxan
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Mesyl	Methylsulfonyl
μw	Mikrowellenstrahlung
n.b.	nicht bestimmt
nbd	Bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien; Norborna-2,5-dien

Abkürzungsverzeichnis

NHC	<i>N</i> -heterocyclisches Carben
NMR	nuclear magnetic resonance; Kernspinresonanz
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
RT, rt	Raumtemperatur, room temperature
Segphos	5,5'-Bis(diphenylphosphino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraphenyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol
TBS, TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TC	Thiophen-2-carboxylat
Tf	Trifluormethansulfonyl
THP	Tetrahydropyranyl
TMS	Trimethylsilyl
TOF	turnover frequency; Katalysezyklen pro Zeiteinheit
TON	turnover number; Anzahl der Katalysezyklen
Tosyl	<i>para</i> -Tolylsulfonyl
UHP	urea hydrogen peroxide, Komplex aus H ₂ O ₂ und Harnstoff
Xyl-binap	2,2'-Bis[di(3,5-xylyl)phosphino]-1,1'-binaphthyl

Zusammenfassung

Am Ende dieser Dissertation befindet sich eine ausklappbare Übersicht über die in der Zusammenfassung diskutierten Verbindungen.

Die Rh/Binap-katalysierte 1,4-Addition von Alkenylzirkonocenen an Cycloalkenonene ermöglicht eine asymmetrische Reaktionsführung. In der eigenen Arbeit wurde diese Reaktion anhand der Addition von Hex-1*E*-enylzirkonocen (**47**) an Cyclopentenon (**46**) zunächst optimiert. Im optimalen Temperaturbereich von 30 bis 40 °C wurde das Additionsprodukt **71** in nahezu quantitativer Ausbeute mit 90% *ee* gebildet. Die Methode wurde anschließend weiterentwickelt, um das Abfangen des primär gebildeten Zr-Enolats als Trimethylsilylenolether zu ermöglichen. Anhand einer detaillierten Untersuchung des gebildeten Zr-Enolats sowie der synthetisch relevanten Zwischenstufen und Nebenprodukte mittels ¹H NMR-Experimenten konnte gezeigt werden, dass das monomere Zr-Enolat **73** im Gleichgewicht mit dem Bisenolat **85** vorliegt. Durch Zusatz von MeLi konnten die Zr-Enolate in das Li-Enolat **74** überführt werden, das mit Me₃SiCl in **45** transformiert werden konnte. Das dabei stöchiometrisch gebildete Nebenprodukt wurde als Cp₂Zr(SiMe₃)₂ identifiziert und konnte chemoselektiv oxidativ abgebaut werden, so dass **45** auch ohne chromatographische Aufreinigung in 91% Ausbeute erhalten wurde. Mit der entwickelten Methode konnte auch ein Acetal-funktionalisiertes Alkenylzirkonocen an Cyclopentenon (**46**) und Cyclohexenon (**7**) in guten Ausbeuten von 75-81% mit sehr guten 95-96% *ee* addiert und jeweils als Trimethylsilylenolether isoliert werden.

Die entwickelte Methode bildete die Basis für die asymmetrische Totalsynthese des Naturstoffs (*R*)-Sarkomycin (**42**), die auf der in der eigenen Diplomarbeit begonnenen racemischen Totalsynthese basierte. Aus dem Präkursor **113** konnte in Gegenwart des sauren Ionentauscherharzes Lewatit K2611 in einem Mikrowellen-Reaktor **42** unter optimierten Bedingungen in 86% Ausbeute isoliert werden. Wegen der ausgeprägten Empfindlichkeit von **42** gegenüber einer Di- und Oligomerisierung erforderte dies eine Aufarbeitung bei -40 °C, nach der der Naturstoff als monomere Verbindung isoliert und charakterisiert werden konnte. Mit Me₃OBf₄ gelang zudem die Derivatisierung von **42** in den Methylester **109**, der als stabilere Verbindung in 58% Ausbeute über beide Stufen isoliert werden konnte.

In der Arbeitsgruppe VON ZEZSCHWITZ wurden erstmals von Cycloalkanonen abgeleitete *N*-Tosyl-Imine dargestellt. Die harschen Reaktionsbedingungen sind jedoch eine limitierende Größe in der Umsetzung empfindlicher Cycloalkanone, die sich unter den Reaktionsbedingungen zersetzen.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden daher neue Strategien untersucht, um die Synthese cyclischer, α,β -ungesättigter aktivierter Imine aus empfindlichen Substraten unter milden Bedingungen zu ermöglichen. Durch die Oxidation des Cycloallylamids **234** mit dem Oxidationsmittel **229** sowie die Oxidation des *N*-Sulfinyl-Imins **209** mit *m*CPBA wurden zwei unter milden Bedingungen verlaufende Zugänge zum von **46** abgeleiteten *N*-Tosyl-Imin **184** etabliert. Mittels der Hudson-Reaktion konnten über die entsprechenden Oxime auch fünf- bis siebengliedrige Cycloalkanone zu den abgeleiteten *N*-*tert*-Butylsulfonyl-Iminen **196–198** in Ausbeuten von 20–49% umgesetzt werden. Ebenfalls über die intermediären Oxime wurden in zwei Beispielen zudem die von Cyclohexenon (**7**) und 4,4-Dimethylcyclohexenon (**191**) abgeleiteten Imine **193** und **170** als Vertreter der weniger aktivierten *N*-Phosphinoyl-Imine in moderaten bis guten Ausbeuten dargestellt.

Basierend auf der in der Arbeitsgruppe VON ZEZSCHWITZ entwickelten Methode zur asymmetrischen Addition von 1,2- AlMe_3 an *N*-Tosyl-Ketimine wurde die asymmetrische 1,2-Addition von Aryl-Nucleophilen zur enantiomerenreinen Synthese von 1-Arylcyclohex-2-enylamiden untersucht. Hierfür wurde zunächst das *N*-Tosyl-Imin **180** als Modellsubstrat mit PhAlMe_2 umgesetzt, bei dem eine 1,4-Addition aus sterischen Gründen inhibiert ist. Die Übertragung der Phenyl-Gruppe gelang hieran in 48% Ausbeute mit >99% *ee*, zudem konnte PhAlMe_2 auch an das unsubstituierte Imin **52** addiert werden, wobei ein Gemisch der Produkte aus 1,2- und 1,4-Addition erhalten wurde. Die Regioselektivität konnte in Gegenwart von Xyl-Binap (**264**) als chiralem Liganden hinsichtlich der 1,2-Addition erhöht werden und das Allylamid **262** wurde in 33% Ausbeute mit exzellenten >99% *ee* isoliert. Das ebenfalls gebildete Produkt der 1,4-Addition wurde nach Hydrolyse zum Keton in 31% Ausbeute mit 90% *ee* isoliert, womit gezeigt werden konnte, dass beide Additionsreaktionen vom chiralen [Rh]-Komplex katalysiert werden.

In Untersuchungen zum Mechanismus der Addition konnte der Einfluss von Alkyl-Substituenten an C-5 auf die Regioselektivität anhand der Addition von AlMe_3 an das Imin (*R*)-**182** demonstriert werden: In Abhängigkeit der Stereokonfiguration des eingesetzten Binap-Liganden erfolgte eine komplette Inversion der Regio- sowie der Seitenselektivität.

Dies ist ein starker Hinweis darauf, dass die Koordination des Imins an den chiralen [Rh]-Komplex in zwei unterschiedliche Geometrien erfolgen kann, die dann jeweils zur asymmetrischen Übertragung des Nucleophils in einer 1,2- oder einer 1,4-Addition führt. Diese Vermutung konnte durch die Umsetzung von (*R*)-**182** mit PhAlMe₂ in Gegenwart von Rh/(*S*)-Binap untermauert werden. Die Regioselektivität wurde dort mit einem Verhältnis aus 1,2-/1,4-Addition von 84:16 deutlich zugunsten der 1,2-Addition verschoben, was die Begünstigung der angestrebten Komplex-Geometrie in diesem Beispiel zeigt.

Die Entwicklung der Cu-katalysierten Addition von ZnEt₂ an das *N*-Tosyl-Imin **52** stellt das erste Beispiel dieser Reaktion an cyclischen Iminen dar. Nach der diastereoselektiven Hydrierung des aus der 1,4-Addition erhaltenen Enamids wurde ausschließlich das Cycloalkylamid *trans*-**285** erhalten. Über die Wahl geeigneter Bedingungen zur Reduktion konnte das Enamid mit ^tBuNH₂·BH₃, ebenfalls diastereoselektiv zum in 64% Ausbeute mit 96% *ee* erhaltenen *cis*-Isomer (*cis*-**285**) derivatisiert werden.

Die Reaktivität der Imine in der 1,4-Addition übersteigt dabei die der analogen Cycloalkenone deutlich; mit einer Katalysatorbeladung von 0.01 mol% konnte *trans*-**285** in 89% Ausbeute mit 87% *ee* erhalten werden, was einer TON von 8900 entspricht. Neben ZnEt₂ konnten auch mit ZnMe₂ und AlMe₃ hoch stereoselektive 1,4-Additionen mit 96-98% *ee* erreicht werden, die Produkte wurden nach der Hydrierung ebenfalls diastereomerenrein erhalten. Die hohe Reaktivität der *N*-Tosyl-Imine in dieser Reaktion ermöglichte auch die stereoselektive Addition von ZnEt₂ an das β,β-disubstituiertes Imin **179** unter Bildung eines quartären Stereozentrums, was an den zugrunde liegenden Cycloalkenonen nur mit reaktiveren Katalysatoren oder reaktiveren Metallorganylanen möglich ist. Mit der *cis*-selektiven Addition an (*R*)-**182** gelang zudem die Demonstration des ersten Beispiels einer Übersteuerung des Stereozentrums an C-5 in der Cu-katalysierten Addition an ein von Cyclohexenon (**7**) abgeleitetes Substrat.

Aus der Untersuchung der 1,4-Addition mittels *in situ* Reaktionsverfolgung per ReactIR® ergab sich, dass die Reaktionsgeschwindigkeit in den untersuchten Beispielen nicht linear von der Katalysatorbeladung, sondern eventuell von einem vorgelagerten, geschwindigkeitsbestimmenden, Schritt abhängt.

Durch das Reaktionsverhalten mehrerer substituierter Substrate konnten Hinweise auf den möglichen Mechanismus der Addition erlangt werden. Die hohe Reaktivität des konfigurativen (*E*)-Isomer fixierten Imins **187** deutet darauf hin, dass dies auch die Reaktivkonformation

in der Cu-katalysierten Addition darstellt. Dies steht in Übereinstimmung mit Ergebnissen aus der Arbeitsgruppe um ELLMAN, die dies für die Addition an acyclische *N*-Sufinyl-Imine ebenfalls vermuten. In der Addition an (*R*)-**182** zeigte sich ein nicht-linearer Einfluss der Katalysatorbeladung auf die Stereoselektivität der Addition. Dieses ungewöhnliche Verhalten deutet auf eine mögliche Beteiligung des aus der Addition gebildeten Zn-Aza-Enolats als Ligand am Katalysator hin.

Summary

A foldout page at the end of the dissertation gives an overview of the compounds that are discussed in the summary.

The Rh/binap-catalyzed 1,4-addition of alkenyl zirconocenes to cycloalkenones can occur with high enantioselectivity. In this work, this reaction was optimized using the addition of hex-1-enyl zirconocene to cyclopentenone (**46**) as a model reaction. Temperatures of 30 to 40 °C turned out to be optimal, and the addition product **71** was formed in nearly quantitative yield with 90% *ee*. This method was further developed to enable trapping of the Zr-enolate as a silyl enolether. A detailed investigation of all synthetically relevant intermediates and byproducts by ¹H NMR spectroscopy revealed an equilibrium of Zr-enolate **73** with its bisenolate **85**. These enolates were transformed into the Li-enolate **74** by addition of MeLi and then into the silyl enolether **45**, that could be isolated in 91% yield. A byproduct, characterized as Cp₂Zr(SiMe₃)₂, was formed in stoichiometric amounts and removed by an oxidative process.

This method was applied to the addition of an acetal-bearing zirconocene to cyclopentenone (**46**) and cyclohexenone (**7**), the products were isolated after transformation into their silyl enolethers in good yields of 75-81% and very good 95-96% *ee*.

The asymmetric addition of alkenyl zirconocenes was the starting point for the asymmetric formal synthesis of (*R*)-Sarkomycin (**42**), based on a racemic pathway that was developed in the own diploma thesis. **42** could be formed from the stable precursor **113** in presence of the ion resin K2611 under microwave irradiation in 86% yield. Due to its high sensitivity towards di- and oligomerisation, workup had to be performed at –40 °C, this allowed the preparation and characterization of virtually pure **42**. The derived methyl ester **109** was then prepared by treatment with Me₃OBF₄ and isolated as a stable compound in 58% yield, starting from **113**.

In the research group of Prof. VON ZEJSCHWITZ, cycloalkenone derived *N*-tosyl imines were prepared for the first time. Unfortunately, the harsh reaction conditions prevent sensitive enones from being successfully converted. Therefore, new strategies were investigated to gain access to sensitive α,β-unsaturated cyclic activated imines.

The oxidations of allylamide **234** as well as *N*-sulfinyl imine **209** gained synthetic access

towards the cyclopentenone derived *N*-tosyl imine **184**. As an alternative synthetic pathway towards *N*-sulfonyl imines, *N*-*tert*-butylsulfonyl imines **196-198** of five- to seven-membered rings were synthesized via the Hudson reaction in 20-49% yields. Also, *N*-phosphinoyl imines **193** and **170** of cyclohexenone (**7**) and 4,4-dimethylcyclohexenone (**191**) were prepared in 39 and 63% yield from **7** and **191**, respectively.

Based on the initial results of HIRNER, the asymmetric addition of AlMe₃ to *N*-tosyl imines was further investigated and the method was enhanced by the 1,2-addition of aryl nucleophiles, which yields enantiopure 1-arylcyclohexenyl amides. As a model substrate, *N*-tosyl imine **180** was converted with PhAlMe₂, yielding the 1,2-adduct in 48% yield with excellent >99% *ee*. 1,4-Addition to **180** was inhibited by sterical effects, but occurred in the analogue addition of PhAlMe₂ to the unsubstituted imine **52**. The regioselectivity was improved in the presence of Xyl-binap (**264**) as chiral ligand, and amide **262** was isolated in 33% yield with excellent >99% *ee*. In addition, 3-phenylcyclohexanone, obtained after hydrolysis from 1,4-addition, was isolated in 31% yield with 90% *ee*. This is an evidence that both, 1,2- and 1,4-addition, proceed via the chiral [Rh]-complex.

The strong influence of alkyl-substituents at C-5 on the regioselectivity was shown by the addition of AlMe₃ to imine (*R*)-**182**: in dependance of the stereoconfiguration of the binap ligand, the stereo- and regioselectivity were inverted, which is an indication, that the complex of [Rh] and the imine can be formed in two manners with different geometry, both leading to an asymmetric addition reaction. This assumption was further validated by an asymmetric addition of PhAlMe₂ to (*R*)-**182**, where the regioselectivity was shifted towards the 1,2-addition, compared to the analogous addition to imine **52**. This indicates, that the coordination of the imine leading to a 1,2-addition is favored in this case.

The Cu-catalyzed asymmetric addition of ZnEt₂ to imine **52** is the first example of this reaction type, using cyclic imines. Addition and subsequent diastereoselective reduction yielded pure amide *trans*-**285** in up to 91% yield with very good *ee*. Depending on the reaction conditions, *cis*-**285** could also be accessed in good 64% yield with 96% *ee* from imine **52** using *t*BuNH₂·BH₃ for reduction.

The reactivity of *N*-sulfonyl-imines surpasses those of the corresponding enones in both, reactivity and selectivity. Using 0.01 mol% of the chiral complex, *trans*-**285** was formed in 89% yield with 87% *ee*, which corresponds to a TON of 8900. Beside ZnEt₂, ZnMe₂ and AlMe₃ were also used for asymmetric additions, yielding the products with 96-98% *ee* as

diastereomerically pure compounds after reduction. The high reactivity allowed the asymmetric addition of ZnEt_2 to the β,β -disubstituted imine **179**, resulting in the formation of a quaternary stereocenter, which is known to be impossible with ZnEt_2 in the case of the corresponding enones. Also, the *cis*-selective addition to imine (*R*)-**182** was the first example, to show the possibility of overriding the substrate control in an asymmetric Cu-catalyzed 1,4-addition to a 5-alkyl-substituted cyclohexenone-derived compound.

Monitoring of the 1,4-addition with a ReactIR® device, revealed a non-linear dependence of the reaction-rate on the catalyst loading. This indicates an equilibrium state prior the 1,4-addition, which is supposed to be the rate-determining step in this reaction. The behaviour of imine **187**, which is fixed in the (*E*)-configuration, indicates this as the reactive configuration in the 1,4-addition. This assumption is in line with the results reported by ELLMAN *et al.*, who also suppose this in case of additions to acyclic *N*-sulfinyl imines. Moreover, the addition of ZnEt_2 to (*R*)-**182** revealed a non-linear dependence of the catalyst loading on the diastereoselectivity. This indicates an unusual three-membered complex, that not only consists of substrate and catalyst, but also of the formed zinc-enamide as a chiral and reactivity-enhancing ligand.

A. Einleitung

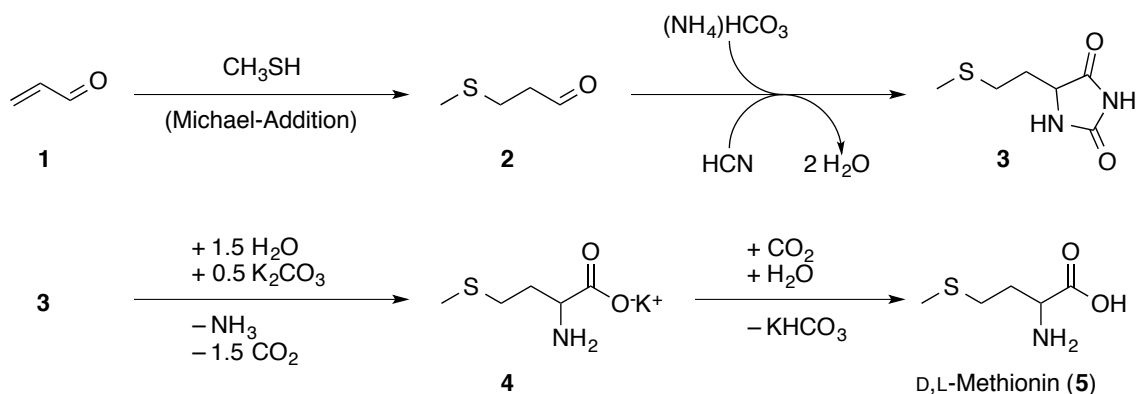
I. Michael-Additionen und moderne Entwicklungen

Die Synthese komplexer Strukturen, ausgehend von strukturell einfachen Verbindungen, stellt die Basis der organischen Chemie dar. In der chemischen Industrie sind auf petrochemisch erhältlichen Ausgangsstoffen basierende Prozesse von hoher Bedeutung, da diese in ausreichender Menge und zu wettbewerbsfähigen Preisen erhältlich sind.

Eine in ihren modernen Varianten, sowohl in der akademischen Forschung als auch der industriellen Anwendung, sehr bedeutsame Reaktion ist die Michael-Addition von Nucleophilen an aktivierte Olefine. Das erste Beispiel für diese Reaktion wurde bereits 1883 von KOMENOS publiziert, der die Addition von Diethylmalonat an einen aktivierten α,β -ungesättigten Ester berichtete.^[1] Dennoch werden heute im Allgemeinen die 1887 von MICHAEL veröffentlichten Untersuchungen als Beginn dieses Forschungsgebietes gesehen.^[2]

Die Relevanz dieser Additionsreaktion fußt auf der breiten Anwendbarkeit dieser Methode: Da als aktivierte Olefine unter anderem α,β -ungesättigte Carbonyle, Imine, Nitrile und Sulfone sowie Nitroalkene eingesetzt werden können, bietet diese Reaktion vielfältige Möglichkeiten.^[3] An diese Substrate sind Verbindungen addierbar, die durch eine in der Reaktion enthaltene Base deprotoniert werden und so als Nucleophil wirken können.

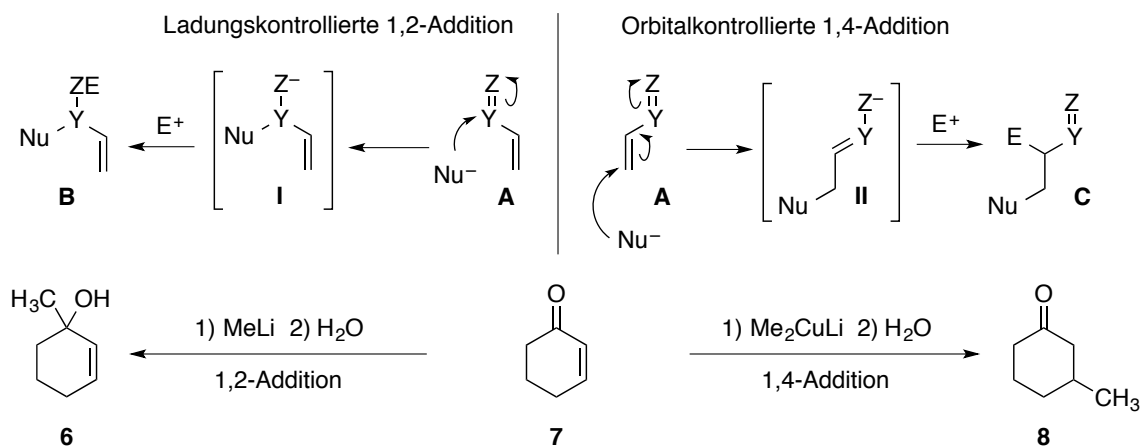
Auf einer Variante dieser Reaktion beruht beispielsweise die bei Degussa entwickelte technische Synthese von D,L-Methionin (**5**), einer essentiellen proteinogenen Aminosäure (Schema 1).^[4] Mit einem Marktvolumen von rund 450.000 Jahrestonnen dominiert alleine diese Synthese rund ein Drittel der Weltproduktion an proteinogenen Aminosäuren.^[5] Startpunkt der Synthese ist eine Michael-Addition von Methanthiol an das petrochemisch zugängliche Acrolein (**1**), einen α,β -ungesättigten Aldehyd. Nach Hydantoin-Bildung und Verseifung wird durch mildes Ansäuern mit Kohlensäure die Aminosäure Methionin als Racemat erhalten. Dies stellt zugleich das einzige großtechnisch durchgeführte chemische Verfahren dar, in dem eine chirale Aminosäure nicht enantiomerenrein erhalten wird. Da das nichtnatürliche Enantiomer D-Methionin *in vivo* aber durch eine Transaminierungsreaktion in das biologisch aktive L-Enantiomer überführt wird, stellt dies keine Einschränkung der Effizienz des Verfahrens dar.



Schema 1: Degussa-Verfahren zur Synthese von D,L-Methionin.^[4]

Neben stabilisierten Nucleophilen, wie sie in der klassischen Michael-Addition eingesetzt werden, liegt der Schwerpunkt der Forschung in den letzten Jahrzehnten vermehrt auf der Addition organometallischer, nichtstabilisierter Nucleophile an α,β -ungesättigte Ketone (Enone). Dabei werden überwiegend Zink-, Bor-, Aluminium-, Magnesium- (Grignard)- oder Lithium-Spezies eingesetzt, die in dieser Reihenfolge zunehmend reaktiver sind als stabilisierte Nucleophile. Ohne ein geeignetes Additiv oder einen Katalysator findet daher neben der 1,4-Addition (konjugierte Addition) die konkurrierende 1,2-Addition (Addition an die Carbonyl-Funktion) statt.

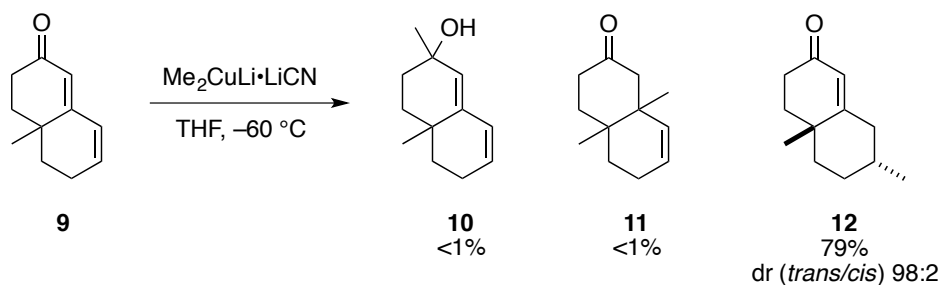
Ein theoretisches Fundament hierfür bildet ein von KLOPMANN und SALEM entwickeltes Konzept.^[6] Neben der Wechselwirkung voll besetzter Orbitale wird dort mit zwei mathematischen Termen argumentiert, die die HOMO-LUMO-Wechselwirkung (Orbitalkontrolle) und die Coulomb-Wechselwirkung (Ladungskontrolle) beschreiben. Stabilisierte „weiche“ Nucleophile gehen durch die bessere Orbitalüberlappung demnach eine 1,4-Addition ein, während bei nichtstabilisierten „harten“ Nucleophilen die Ladungskontrolle überwiegt, was eine konkurrierende 1,2-Addition begünstigt. (Schema 2).



Schema 2: Ladungs- vs. Orbitalkontrolle in der Addition eines Nucleophils an ein aktiviertes Olefin.

In Schema 2 ist dies anhand zweier schematischer Reaktionspfade von Cyclohexenon (**7**) mit MeLi dargestellt. In der direkten Umsetzung mit dem nichtstabilisierten Nucleophil MeLi wird ausschließlich das Produkt **6** der 1,2-Addition erhalten. Die Regioselektivität kann jedoch zugunsten der 1,4-Addition verschoben werden, wenn das Nucleophil auf ein geeignetes Übergangsmetall unter Ausbildung eines Komplexes transmetalliert wird. Im gezeigten Beispiel wird dies durch Umsetzung von MeLi mit einem Cu(I)-Salz unter Bildung des Gilman-Cuprats Me_2CuLi erreicht. Mit diesem wird, als weicherem Nucleophil, eine selektive 1,4-Addition zum Produkt **8** erreicht.

Konjugierte Additionen sind nicht auf 1,4-Additionen beschränkt. Falls die aktivierte Olefineinheit in Konjugation mit einer weiteren C,C-Doppelbindung steht, sind auch 1,6-Additionen denkbar. Die Kontrolle der Regioselektivität zwischen der 1,4- und 1,6-Addition erweist sich dabei oft als problematisch, kann aber in ausgewählten Beispielen unter optimierten Reaktionsbedingungen gelingen. Im Fall des Dienons **9** konnte so eine vollständige Verschiebung der Regioselektivität, hin zum angestrebten 1,6-Additionsprodukt **12**, durch genaue Kontrolle der Reaktionstemperatur erreicht werden (Schema 3). Die Produkte einer 1,2- oder 1,4-Addition, **10** und **11**, wurden nicht beobachtet.



Schema 3: Regioselektive Addition an das Dienon **9** durch UERDINGEN und KRAUSE.^[7]

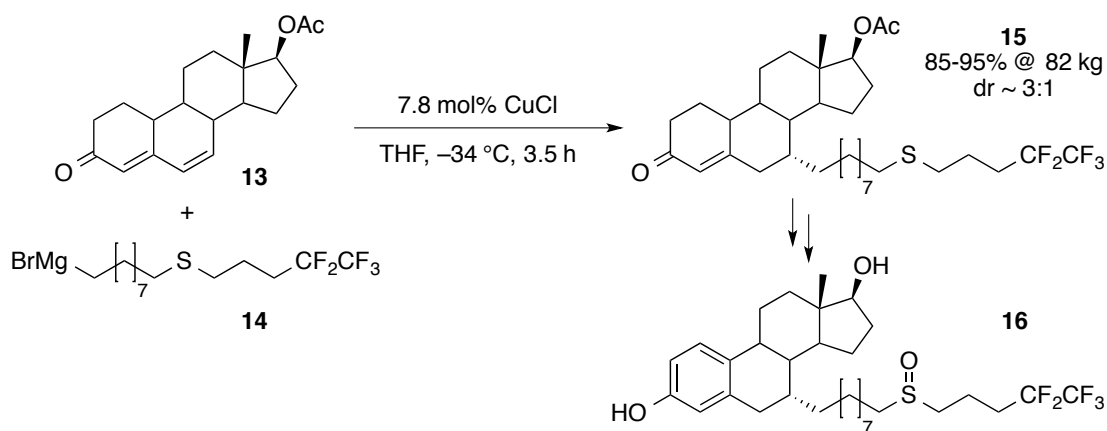
In Umsetzungen mit Li-Organylen ist die stöchiometrische Vorbildung eines Übergangsmetall-Komplexes zwingend notwendig, um die als Konkurrenzreaktion ablaufende 1,2-Addition zu unterdrücken. Aufgrund der hohen Reaktivität des Metall-Organyls ist hier eine durch Übergangsmetalle katalysierte Reaktionsführung nach derzeitigem Forschungsstand nicht möglich.

Wenn aber die Reaktivität des aus Übergangsmetall und Metall-Organyl gebildeten Komplexes die des reinen Metall-Organyls in der angestrebten Reaktion deutlich übersteigt, ist auch eine Übergangsmetall-katalysierte Reaktionsführung denkbar. Durch eine gezielte Wahl der Liganden ist dann zudem eine Modulierung der Reaktivität des gebildeten Komplexes denkbar, sowie auch eine durch chirale Komplexe ausgehende Stereoinduktion.

II. Diastereoselektive und asymmetrische Reaktionsführungen in der konjugierten Addition

In der konjugierten Addition wird in den meisten Fällen ein neues Stereozentrum aufgebaut. Ohne eine Stereoinduktion verläuft die Addition allerdings nicht stereoselektiv, wodurch das Stereozentrum racemisch gebildet wird. Eine stereoselektive Addition ist jedoch über zwei unterschiedliche Synthesestrategien möglich.

Die diastereoselektive konjugierte Addition (*diastereoselective conjugate addition*, DCA) stellt dabei den einfachen Fall einer stereoselektiven Reaktionsführung dar. Die Stereoinduktion findet hierbei durch eines oder mehrere vorhandene Stereozentren am umzusetzenden Substrat statt (Substratkontrolle), wodurch die Reaktion in einem Halbraum des Substrats gehindert ist und daher vorzugsweise im anderen Halbraum stattfindet. Die DCA stellt damit bei Substraten, die bereits über definierte Stereozentren an zur Stereoinduktion geeigneten Positionen verfügen, eine elegante Methode zur stereoselektiven Einführung von Nucleophilen dar. Aufgrund der voran genannten Einschränkungen ist die Relevanz dieser Methode für industriell bedeutsame Synthesen aber gering. Sie findet jedoch Anwendung in der bei ASTRAZENECA entwickelten Synthese von Fulvestrant, einem Medikament gegen Brustkrebs.^[8,9] Hierbei wird die Alkyl-Gruppe des Grignard-Reagenzes **14** Cu-katalysiert in einer konjugierten Addition auf **13** übertragen, was mit einer Katalysatorbeladung von 7.8 mol% auch im großen Maßstab in sehr guten Ausbeuten von 85-95% beschrieben wurde. Die Entwickler konnten die Stufe der DCA dabei in einem Maßstab von 82 kg durchführen (Schema 4).

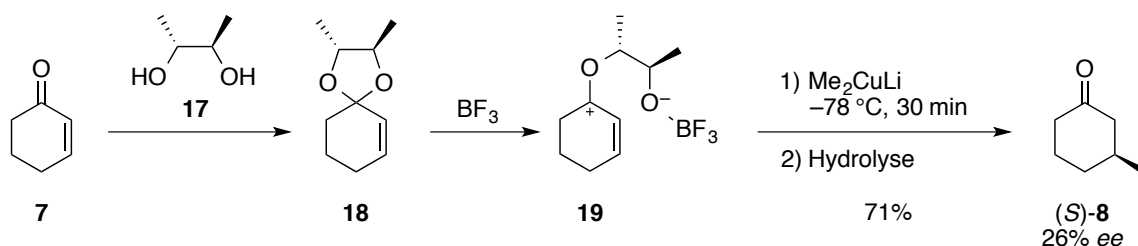


Schema 4: Diastereoselektive Addition des Grignard-Reagenzes **14** zur Synthese von Fulvestrant nach einem Verfahren von ASTRAZENECA.^[8]

In der überwiegenden Zahl der denkbaren Varianten einer konjugierten Addition verfügt das umzusetzende Substrat jedoch über keine Stereozentren an zur Stereoinduktion geeigneten Positionen im Molekül, oder es besteht der synthetische Bedarf, ein neues Stereozentrum entgegen der Substratkontrolle zu bilden. Diese Anforderungen bedingen daher andere Strategien der asymmetrischen Reaktionsführung.

Hierzu wurden zwei Konzepte entwickelt, die beide eine stereoselektive konjugierte Addition von Nucleophilen ermöglichen: 1975 publizierten H. WYNBERG und R. HELDER das erste Beispiel einer asymmetrischen Variante der Michael-Reaktion, die katalytische Mengen des natürlich vorkommenden Chinins als chirale Base nutzte und damit das erste Beispiel für eine asymmetrisch katalysierte Michael-Addition darstellt.^[10] Modernere Varianten haben dieses Konzept auf die stereoselektive Übertragung nicht-stabilsierter Nucleophile in konjugierten Additionen erweitert. Dazu werden Liganden genutzt, die mit dem katalytisch aktiven Übergangsmetall einen chiralen Komplex bilden, der die Stereoselektivität der Addition kontrolliert (Katalysatorkontrolle).

1984 demonstrierten ALEXAKIS *et al.* ein dazu alternatives Konzept. Aus Cyclohexenon und (*R,R*)-Butan-2,3-diol bildeten sie das chirale Acetal **18**, an das nach der Aktivierung durch BF_3 eine Addition von Me_2CuLi möglich war. Durch die Bildung des chiralen Acetals, das in der Additionsreaktion durch die Koordination von BF_3 geöffnet wird, stellt dies keine klassische konjugierte Addition, führt aber zum formalen Produkt einer asymmetrischen 1,4-Addition an **7**. Nach der Hydrolyse wurde das enantiomerenangereicherte Keton **8** in 71% Ausbeute mit 26% *ee* erhalten (Schema 5).^[11]



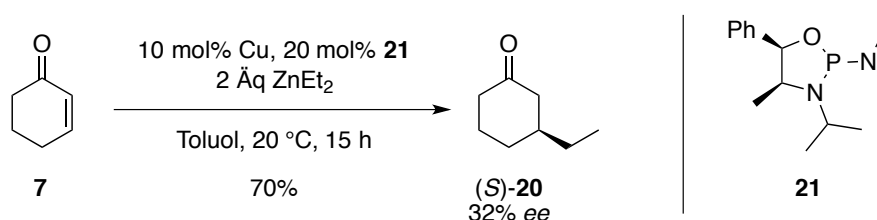
Schema 5: Auxiliarkontrollierte Addition an Cyclohexenon durch ALEXAKIS *et al.*^[11]

Der offensichtliche Nachteil dieser Methode ist die zwingende Verwendung stöchiometrischer Mengen des chiralen Auxiliars, da das umzusetzende Substrat in einem vorgelagerten Reaktionsschritt zunächst mit dem chiralen Auxiliar umgesetzt werden muss.

Der Schwerpunkt der Forschung hat sich daher auf konjugierte Additionen mit nicht-

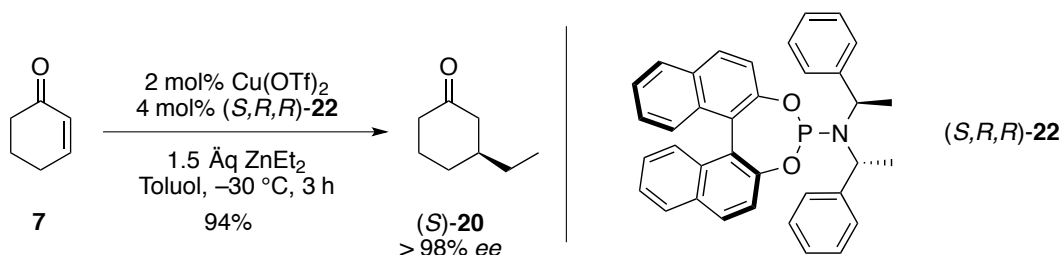
stabilisierten Nucleophilen verschoben, bei denen das Stereozentrum durch eine effiziente Katalysatorkontrolle aufgebaut wird (*asymmetric conjugate addition*, ACA). Diese sind seit ihrer Entwicklung zu Beginn der 1990er Jahre Gegenstand intensiver Forschung.

Für die asymmetrische 1,4-Addition von Alkylgruppen an Cycloalkenone stellt die Cu-katalysierte Addition von Zink- oder Grignard-Organen die am häufigsten angewendete Methode dar.^[12] 1993 wurde die erste Cu-katalysierte asymmetrische 1,4-Addition mit ZnEt_2 von ALEXAKIS *et al.* beschrieben, die hierfür den chiralen Liganden **21** auf Basis eines Aminoalkohols nutzten (Schema 6).^[13]

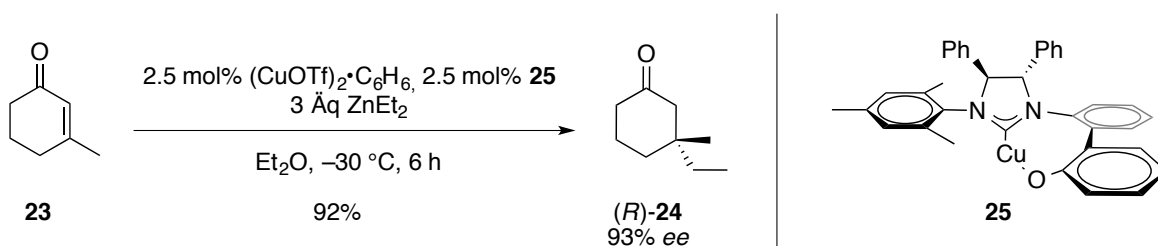


Schema 6: Erste Cu-katalysierte asymmetrische Addition von ZnEt_2 an **7** durch ALEXAKIS *et al.*^[13]

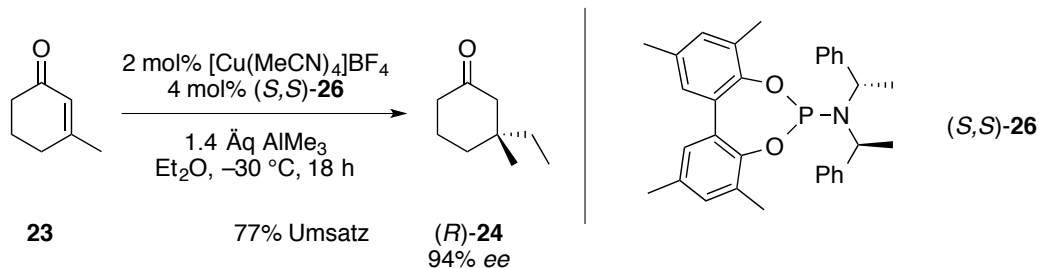
Die Struktur dieses Liganden mit einem cyclischen Phosphoramidit und einem chiralen Rückgrat an den aliphatischen Kohlenstoffen wurde als Leitstruktur in der Folge weiterentwickelt. Der Durchbruch auf diesem Gebiet gelang FERINGA *et al.* wenige Jahre später mit der Entwicklung der ersten Phosphoramidit-Liganden mit chiralen Binaphtyl-Gruppen.^[14,15] In zahlreichen Permutationen verschiedener chiraler Amine und Biaryl-substituenten erwies sich der Ligand (*S,R,R*)-**22** als optimal zum Erreichen hoher Enantiomerenüberschüsse in der Cu-katalysierten Addition von ZnEt_2 an Cyclohexenon. Die Stereoinduktion wirkt dabei überwiegend über die Binaphtyl-Gruppe, sehr hohe Stereoselektivitäten konnten aber nur in Kombination mit einem geeigneten chiralen Amin erzielt werden. In Gegenwart des Liganden (*S,R,R*)-**22** wurde so an Cyclohexenon, das regelmäßig zur Untersuchung der asymmetrischen Addition von Alkyl-Nucleophilen als Modell- und Bezugssubstrat eingesetzt wird, erstmals in einer Cu-katalysierten Reaktion ein Enantiomerenüberschuss von über 95% erreicht (Schema 7).^[16] Zuvor waren solch hohe Enantiomerenüberschüsse nur durch stöchiometrische Vorbildung eines chiralen Cuprats erzielbar, was den synthetischen Nutzen stark eingeschränkt hat.^[17]


 Schema 7: ZnEt_2 -Addition mit chiralem Phosphoramidit-Liganden durch FERİNGA *et al.*^[16]

Die von FERİNGA *et al.* entwickelten chiralen Cu/Phosphoramidit-Komplexe katalysieren aufgrund ihrer mangelnden Reaktivität nur Additionen von Zn-Organen an β -substituierte, nicht aber an die sterisch stärker gehinderten β,β -disubstituierten Enone wie **23**. HOVEYDA *et al.* gelang mit dem NHC-Komplex **25** eine deutliche Steigerung der Reaktivität des Katalysatorsystems, so dass erstmals ein quartäres Stereozentrum asymmetrisch durch Addition von ZnEt_2 aufgebaut werden konnte (Schema 8).^[18] Mit diesen Liganden waren zudem erstmals auch hochselektive asymmetrische Additionen von Alkyl-Grignard-Verbindungen an β,β -disubstituierte Enone möglich.^[19]


 Schema 8: Aufbau eines quartären Zentrums durch Addition von ZnEt_2 an **23** unter Verwendung eines chiralen NHC-Liganden, Arbeiten von HOVEYDA *et al.*^[18]

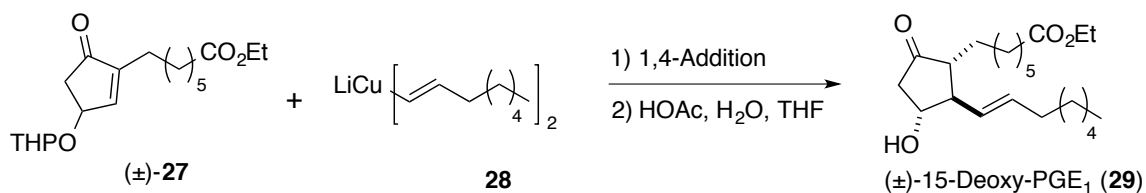
Phosphoramidit-Liganden sind jedoch synthetisch leichter zugänglich als NHC-Liganden, und daher grundsätzlich, vom synthetischen Standpunkt aus, interessantere Liganden. Obwohl hiermit die Addition von ZnEt_2 an β,β -disubstituierte Enone nicht möglich ist, gelingt die Übertragung von Ethyl-Nucleophilen aus AlEt_3 , wie ALEXAKIS *et al.* zeigen konnten.^[20] Dabei wird das Enon durch die Koordination des Al-Organys an die Carbonylfunktion so stark aktiviert, dass eine Addition trotz der β,β -Disubstitution möglich ist (Schema 9).



Schema 9: Addition von AlEt_3 an das β,β -disubstituierte Enon **23** in Gegenwart des Phosphoramidit-Liganden (S,S)-**26** durch ALEXAKIS *et al.*^[20]

Die besten Stereoselektivitäten wurden in der Umsetzung dabei vor allem mit Phosphoramidit-Liganden erreicht, die statt eines Binaphtyl- einen Biphenyl-Rest beinhalten, und bei denen die Stereoinduktion daher über das chirale Amin erfolgt. Chirale NHC-Liganden sind dennoch im Vergleich reaktiver und führen in der Addition an β,β -disubstituierte Enone oftmals zu besseren Ergebnissen.

Die Entwicklung effizienter Verfahren zur konjugierten Addition von Alkenyl-Nucleophilen folgte den Entwicklungen zu analogen Reaktionen mit Alkyl-Nucleophilen mit steter Verzögerung. Die erste Anwendung der diastereoselektiven 1,4-Addition eines Alkenyl-Nucleophils stellt dabei die Synthese von (\pm)-15-Deox prostaglandin- E_1 (**29**, Schema 10) durch SIH *et al.* im Jahr 1972 dar.^[21]

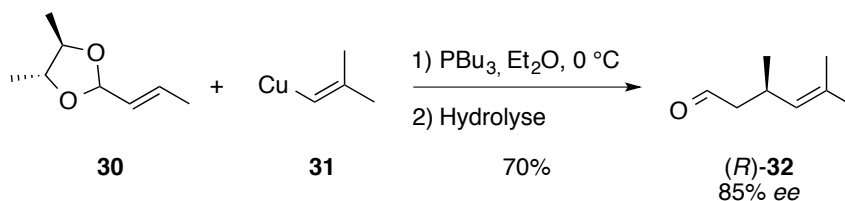


Schema 10: Erste Anwendung der 1,4-Addition eines Alkenyl-Cuprats in der Synthese des Prostaglandins **29** durch SIH *et al.*^[21]

Während zuvor durchgeführte Totalsynthesen der Prostaglandine einen streng linearen Aufbau der Zielstruktur verfolgten, diente die Synthese nach SIH *et al.* als Prototyp für folgende Arbeiten und ermöglichte in folgenden Arbeiten einen synthetisch einfacheren und eleganten Aufbau der substituierten Ringstruktur.^[22]

1988 gelang ALEXAKIS *et al.* die Auxiliar-kontrollierte Addition der Alkenylkupfer-Verbindung **31** in Gegenwart eines Phosphin-Liganden an einen α,β -ungesättigten Aldehyd, der zuvor mit enantiomerenreinem 2R,3R-Butandiol in das Acetal **30** überführt wurde. Damit

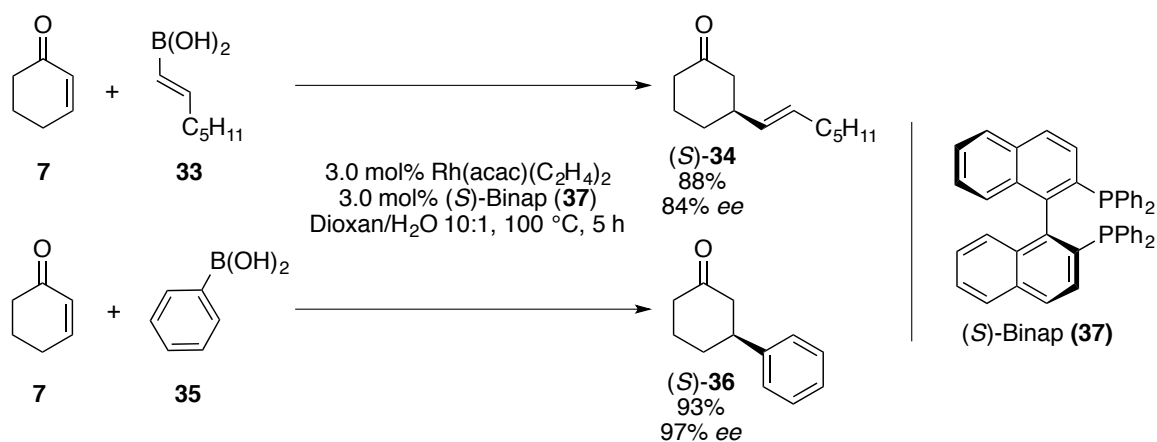
konnte die, ursprünglich zur Addition von Alkyl-Grignards entwickelte, Methode auf die Addition von sp^2 -hybridisierten Nucleophilen erweitert werden (Schema 11).^[23] Nach der Hydrolyse des Primärprodukts wurde so der Aldehyd **32** in guter Ausbeute mit 85% *ee* erhalten.



Schema 11: Auxiliar-kontrollierte Addition von Alkenyl-Kupfer nach ALEXAKIS *et al.*^[23]

Hoch stereoselektive Übergangsmetall-katalysierte asymmetrische 1,4-Additionen von Alkenyl- und Aryl-Nucleophilen an cyclische und acyclische Enone gelangen erst 1998 der Arbeitsgruppe um HAYASHI mit einem Rh(I)/Binap-Katalysatorsystem (Schema 12).^[24] Die Untersuchungen basierten auf dem ein Jahr zuvor veröffentlichten Ergebnis, nach dem Rh(I)-Komplexe generell eine 1,4-Addition von Aryl- und Alkenylboronsäuren an Enone katalysieren können.^[25]

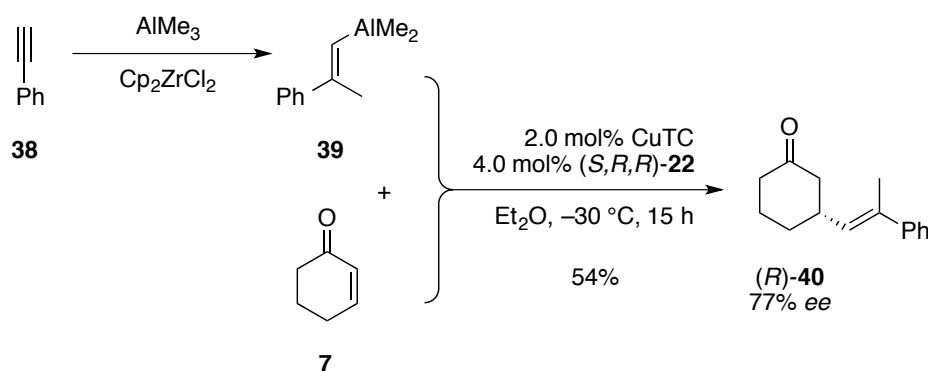
Bei dieser Reaktion ist die Durchführung in einem protischen Medium wesentlich, da der in der 1,4-Addition primär gebildete Rh-oxa- π -Allylkomplex während des Katalysezyklus durch Hydrolyse gespalten und so die katalytisch aktive Rh-Spezies zurückgebildet wird.^[26] Dies schließt Tandemreaktionen aus, bei denen der prinzipiell synthetisch als Intermediat interessante Rh-oxa- π -Allylkomplex in einer Folgetransformation umgesetzt werden könnte.



Schema 12: Asymmetrische 1,4-Addition von Boronsäuren an Cyclohexenon nach HAYASHI *et al.*^[24,27]

Die Anwendbarkeit des Rh(I)-basierten Katalysatorsystems zur asymmetrischen Übertragung von Alkenyl- und Aryl-Nucleophilen in einer 1,4-Addition wurde in zahlreichen Folgeuntersuchungen erweitert und verbessert. Heute sind in dieser als Hayashi-Miyaura-Reaktion bekannten Umsetzung neben Bor-Nucleophilen und Kalium-Organotrifluorboraten auch Beispiele Rh(I)-katalysierter Additionen von Silicium-, Titan-, Zinn- und Zirkon-Nucleophilen bekannt.^[28]

Obwohl sich zur asymmetrischen 1,4-Addition von sp^2 -hybridisierten Nucleophilen die Hayashi-Miyaura-Reaktion bewährt und aufgrund der oft erhaltenen exzellenten Enantiomerenüberschüsse weitgehend durchgesetzt hat, wurden für diese Transformation auch Cu-katalysierte Methoden entwickelt. Diese haben trotz schlechterer Enantiomerenüberschüsse ihren Vorteil in den, im Vergleich zu Rh-basierten Systemen, geringen Kosten der eingesetzten Cu-Komplexe. Die erste Cu-katalysierte asymmetrische Addition eines durch Carboaluminierung von Phenylacetylen erhaltenen Alkenyl-Nucleophils wurde 2005 von ALEXAKIS *et al.* demonstriert (Schema 13).^[29]



Schema 13: Cu-katalysierte Addition des durch Carboaluminierung erhaltenen Alkenyl-Alans **39** durch ALEXAKIS *et al.*^[29]

In Gegenwart des von FERINGA eingeführten Liganden (S,R,R) -**22** konnte **40** in moderater Ausbeute und guter Enantioselektivität erhalten werden. Der *ee* liegt dennoch deutlich unter den Werten, die mit ähnlichen Rh-katalysierten Methoden möglich sind.

In der Folge gelang SCHMALZ *et al.* die asymmetrische Addition von Alkenyl-Grignard-Verbindungen,^[30] HOVEYDA *et al.* konnten zudem die Eignung der zuvor in der eigenen Arbeitsgruppe entwickelten NHC-Liganden für die asymmetrische 1,4-Addition von Alkenyl- und Aryl-Silanen demonstrieren.^[31]

III. Forschungsergebnisse aus der Arbeitsgruppe von Zezschwitz

Aus einem *Streptomyces*-Stamm gelang der Arbeitsgruppe GROND die Isolierung einer neuen Verbindung, die charakterisiert und unter der Bezeichnung Spirodionsäure (**41**) publiziert wurde.^[32] Eine weitere isolierte Verbindung konnte als Dihydrosarkomycin (**43**) identifiziert werden, das ein bereits bekannter Metabolit aus *Streptomyces erythrochromogenes* sp. ist und zuvor bereits zusammen mit dem als instabil bekannten Naturstoff Sarkomycin (**42**) isoliert wurde (Abbildung 1).^[33,34] Daher wird vermutet, dass **42** ein Biosynthesevorläufer der Spirodionsäure ist.^[32] Um Belege für diese Hypothese zu sammeln, begann KREß in seiner Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe VON ZEZSCHWITZ mit der Ausarbeitung einer racemischen Totalsynthese von **42**, die auch eine ¹³C-Markierung der exocyclischen Doppelbindung ermöglichen sollte. In der eigenen Diplomarbeit wurden diese Arbeiten fortgeführt und die racemische Totalsynthese von **42**, ausgehend von Cyclopentenon, in einer nur 5 Stufen umfassenden Totalsynthese abgeschlossen.^[35]

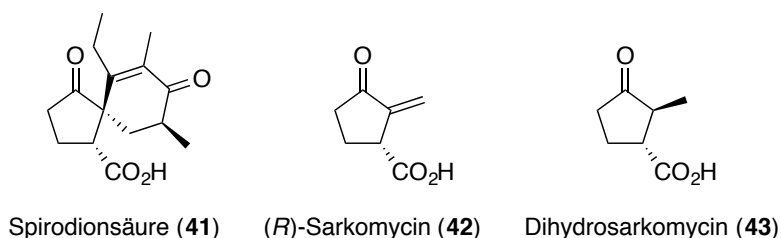
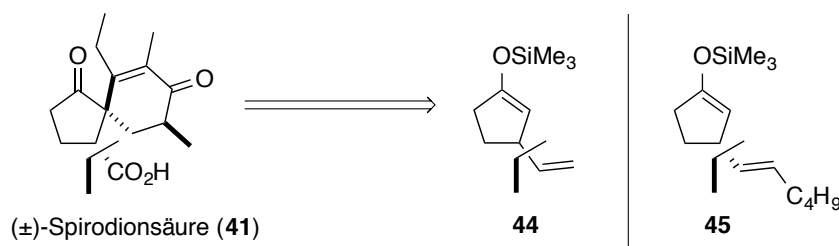


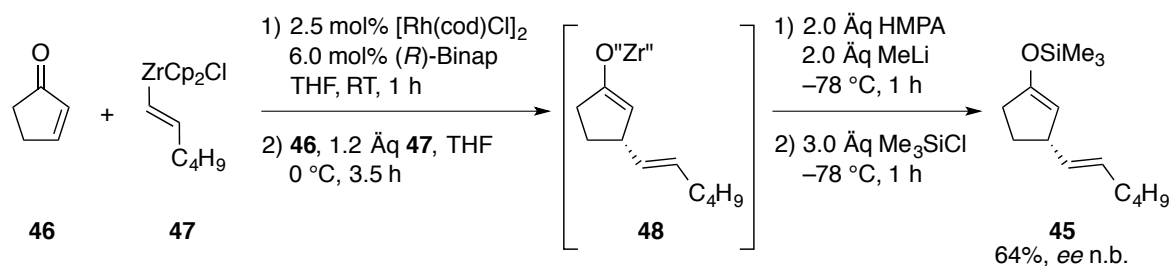
Abbildung 1: Spirodionsäure (**41**), aus *Streptomyces* isolierte Metabolite **42** und **43**.^[32]

Der Silylenolether **44**, der aus der racemischen 1,4-Addition des Vinyl-Nucleophils erhalten werden kann, diente bereits SIEWERT als Startpunkt seiner racemisch durchgeführte Totalsynthese der Spirodionsäure (**41**).^[36] Im Rahmen seiner Dissertation untersuchte SIEWERT auch Ansätze zur asymmetrischen Synthese der, dem Silylenolether **44** analogen, Verbindung **45** (Schema 14).^[37] Dafür nutzte er die kurz vor Beginn seiner Arbeiten von Oi *et al.* entwickelte Methode zur Rh/Binap-katalysierten Addition von Alkenylzirkonocenen an Enone^[38] und beschäftigte sich mit der Frage, ob das erhaltene Zr-Enolat in den analogen Silylenolether überführbar ist.



Schema 14: Racemische Spirodionsäure (**41**), Startpunkt der racemischen Totalsynthese durch SIEWERT (**44**), analog in der eigenen Arbeit untersuchter Startpunkt einer möglichen asymmetrischen Totalsynthese (**45**).^[37]

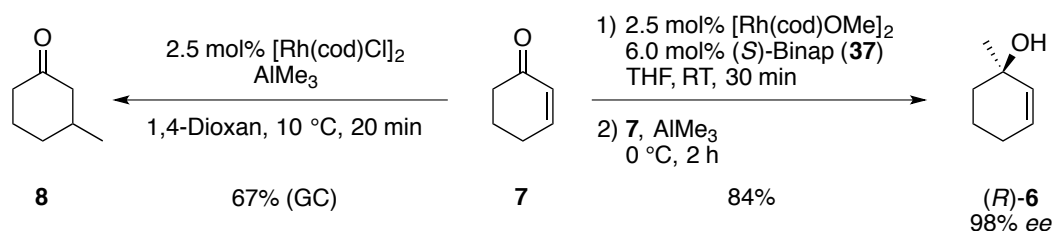
Hierzu versuchte er zunächst die Darstellung von **45** durch direkte Umsetzung des Zr-Enolats **48** mit einem Überschuss von 10 Äquivalenten Me_3SiCl , was an die Bedingungen von Oi *et al.* anknüpft. Dies führte jedoch ausschließlich zur Protonierung von **48**. Die selektive Darstellung von **45** gelang ihm schließlich durch Umsetzung des Zr-Enolats **48** mit 2 Äquivalenten MeLi und dem Zusatz von HMPA als Aggregationshemmer, nach der Aufarbeitung wurden von ihm 64% des Silylenolethers **45** erhalten (Schema 15). Durch die Umsetzung des Zr-Enolats mit 2.0 Äquivalenten MeLi ohne Zusatz von HMPA bei -78°C und nachfolgende Zugabe von Me_3SiCl konnte er ebenfalls den Silylenolether **45** als Hauptkomponente im ^1H NMR des Rohprodukts nachweisen und so zeigen, dass der Zusatz von HMPA bei geeigneter Reaktionsführung vermeidbar ist. Während SIEWERT für die 1,4-Addition bei RT in Übereinstimmung mit Oi *et al.* einen *ee* von 86% berichtete, wurde von ihm für die analoge Umsetzung bei 0°C kein *ee* berichtet.



Schema 15: Darstellung des Silylenolethers **45** aus dem Zr-Enolat durch SIEWERT.^[37]

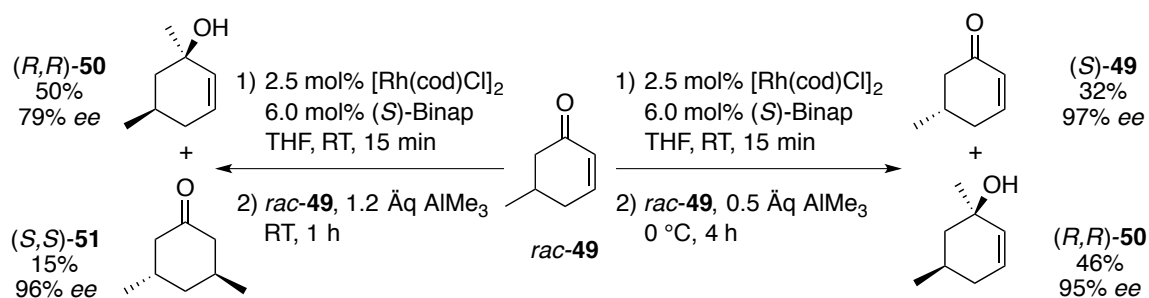
Da sich sowohl die 1,4-Addition als auch die Transformation in den Silylenolether als komplexe und problembehaftete Umsetzung darstellten, untersuchte SIEWERT auch die Addition alternativer Alkenyl-Nucleophile. In der Rh-katalysierten Addition von Alkenyl-Alanen an Cyclopentenon (**46**) führten die ersten Versuche jedoch zu keinen positiven Ergebnissen. Daher vereinfachte SIEWERT das Reaktionssystem und untersuchte die generelle Durchführbarkeit der Rh-katalysierten 1,4-Addition von Al-Organen an cyclische Enone am

Beispiel der Addition von AlMe_3 an Cyclohexenon (**7**) als Modellsystem. Unter optimierten Bedingungen gelang ihm die, durch den achiralen Komplex $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ katalysierte, racemische 1,4-Addition von AlMe_3 an **7** in einer GC-Ausbeute von 67%. Der Versuch einer asymmetrischen Reaktionsführung durch Zusatz von (*S*)-Binap (**37**), analog zu der Entwicklung asymmetrischer Arylboronsäure-Additionen durch Zusatz eines chiralen Phosphin-Liganden, führte dann jedoch unerwarteterweise zur hochselektiven Bildung des Allylkohols **6** durch die asymmetrische 1,2-Addition von AlMe_3 an **7**. In Weiterentwicklungen zur Optimierung dieser Reaktion gelang ihm, mit dem *in situ* aus (*S*)-Binap und $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ gebildeten Komplex, die Isolierung von **6** in 84% Ausbeute mit hervorragenden 98% *ee* (Schema 16).

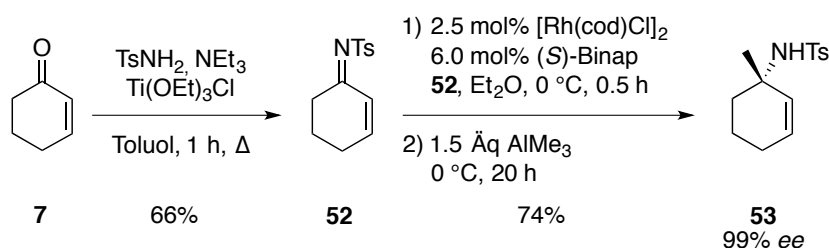


Schema 16: Rh-katalysierte Addition von AlMe_3 an Cyclohexenon (**7**) durch SIEWERT.^[39]

Im Rahmen seiner Dissertation konnte KOLB auf diese Ergebnisse aufbauen und die Rh/Binap-katalysierte asymmetrische 1,2-Addition von AlMe_3 an Cycloalkenone detaillierter untersuchen. Die Umsetzung von racemischem 5-Methylcyclohexenon (**49**) mit 1.2 Äquivalenten AlMe_3 in Gegenwart des Rh/(*S*)-Binap-Komplexes führte dabei überraschenderweise zur Bildung von 50% des Allylkohols (*R,R*)-**50** mit 79% *ee* sowie in 15% Ausbeute mit 96% *ee* zur Bildung von (*S,S*)-**51**, dem Produkt der asymmetrischen 1,4-Addition. Diese regiodivergente Reaktion, bei der die beiden Enantiomere des Startmaterials mit (*S*)-Binap in unterschiedlichen, aber jeweils stereoselektiven Reaktionspfaden reagieren, erlaubte durch die unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeit der 1,2- und 1,4-Addition die Entwicklung einer kinetischen Racematspaltung. Nach der Optimierung der Reaktionsbedingungen gelang KOLB diese an **49** mit 0.5 Äquivalenten AlMe_3 in Gegenwart des chiralen Rh/(*S*)-Binap-Komplexes. Das (*R*)-Enantiomer von **49** wurde dabei in 46% Ausbeute und 95% *ee* zum Allylkohol umgesetzt, während (*S*)-**49** nach Abbruch der Reaktion in 32% Ausbeute zurückgewonnen und so auf einen *ee* von 97% angereichert wurde (Schema 17).^[40]


 Schema 17: Kinetische Racematspaltung an *rac*-49 durch KOLB.^[40]

Während eines Postdoc-Aufenthalts befasste sich HIRNER in der Arbeitsgruppe VON ZEJSCHWITZ mit der Synthese der zu dem Zeitpunkt nicht literaturbekannten α,β -ungesättigten, cyclischen *N*-Tosyl-Ketimine wie **52**, die von den entsprechenden Cycloalkenonen abgeleitet sind.^[41] Neben sechs- konnten auch fünfgliedrige Cycloalkenone mit dieser Methode in die entsprechenden *N*-Tosyl-Ketimine überführt werden. Mit dem Zugang zu dieser neuen Substratklasse legte er den Grundstein für seine folgenden Arbeiten zur Übertragung der von KOLB zur Umsetzung von Cyclohexenon optimierten Rh-katalysierten asymmetrischen 1,2-Addition von AlMe₃ an das *N*-Tosyl-Ketimin **52** (Schema 18).


 Schema 18: Synthese des *N*-Tosyl-Ketimin **52** und anschließende 1,2-Addition von AlMe₃ durch HIRNER.^[41,42]

Das aus der 1,2-Addition von AlMe₃ erhaltene Allylamid **53** wurden unter den optimierten Bedingungen in guter Ausbeute und mit exzellenten 99% ee erhalten. HIRNER konnte die Methode anschließend auf die Umsetzung unterschiedlich substituierter, von Cycloalkenonen abgeleiteter *N*-Tosyl-Imine übertragen und zudem demonstrieren, dass durch die oxidative Spaltung der C,C-Doppelbindung die Synthese α -quartärer α -Aminosäuren möglich ist.^[42] Die Methode blieb dabei aber auf die Addition von AlMe₃ beschränkt, die Übertragung von Alkenyl- oder Aryl-Nucleophilen wurde nicht untersucht.

B. Aufgabenstellung

Den Ausgangspunkt der eigenen Arbeiten im Rahmen der vorliegenden Dissertation bildete die Optimierung der Reaktionsbedingungen der Rh/Binap-katalysierten 1,4-Addition von Alkenylzirkonocenen an cyclische Enone mit anschließender Transformation der erhaltenen Zr-Enolate in die isolierbaren Silylenolether. In der 1,4-Addition sollten zudem substituierte und funktionalisierte Alkenyl-Reste übertragen werden, deren Reaktivität noch nicht untersucht war. Mit der detaillierten Untersuchung des Mechanismus sollte ein fundiertes Verständnis darüber erhalten werden, wie die Transformation des primär gebildeten Zr-Enolats in den isolierbaren Silylenolether verläuft.

Die Methode sollte anschließend einen asymmetrischen Zugang zu (*R*)-Sarkomycin (**42**) ermöglichen. Die bereits in der eigenen Diplomarbeit entwickelte racemische Totalsynthese zu **42** sollte dazu angepasst und hinsichtlich der effizienten und milden Freisetzung des empfindlichen Naturstoffs optimiert werden.

Mit einer in der Arbeitsgruppe VON ZEJSCHWITZ entwickelten Methode konnten durch HIRNER erstmals mehrere Cycloalkenone in die abgeleiteten *N*-Tosyl-Imine überführt werden. An diesen Substraten gelang anschließend die Rh/Binap-katalysierte asymmetrische 1,2-Addition von AlMe₃.

In den eigenen Arbeiten sollten die bestehenden Einschränkungen in der Synthese aktivierter Ketimine durch neue Synthesestrategien überwunden werden. So sollten auch empfindliche Substrate dargestellt und in asymmetrischen Additionsreaktionen umgesetzt werden können. Die asymmetrische 1,2-Addition von Methylgruppen an das *N*-Tosyl-Imin **52** und davon abgeleitete Derivate sollte auf die Übertragung von Aryl-Nucleophilen erweitert werden, zudem sollte die Reaktivität der dargestellten aktivierten Imine in asymmetrischen 1,4-Additionen von Alkyl-, Alkenyl- und Aryl-Nucleophilen initial untersucht werden.

Als Vorbild zur Entwicklung geeigneter Methoden zu asymmetrischen Additionsreaktionen an aktivierte Ketimine sollten dabei Cu- und Rh-katalysierte asymmetrische Additionen entsprechender Nucleophile an Cycloalkenone dienen. Am Beispiel der Cu-katalysierten Addition von Alkyl-Nucleophilen sollte die Methode zudem detailliert ausgearbeitet und optimiert werden. Die erhaltenen Enamide sollten nach einer 1,4-Addition, unter Erhalt der *N*-Tosyl-Funktion, in isolierbare Derivate überführt werden. Daher sollten hier insbesondere Möglichkeiten einer stereodivergenten Hydrierung untersucht werden.

C. Additionsreaktionen an cyclische Enone und ihre synthetische Anwendung

I. Rh-katalysierte asymmetrische 1,4-Additionen von Alkenyl-Nucleophilen an cyclische Enone; Silylierendes Abfangen des Enolats

Teile dieses Kapitels wurden bereits vorab publiziert: J. Westmeier, C. Pfaff, J. Siewert, P. von Zezschwitz, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2651-2658.^[43]

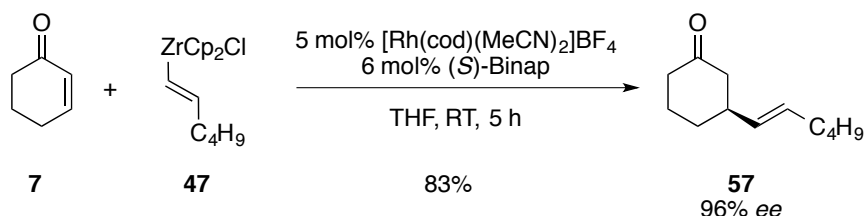
I.1 Stand der Forschung

Die Funktionalisierung des in der Hayashi-Miyaura-Reaktion primär gebildeten Rh-oxa- π -Allylkomplexes kann unter den üblicherweise wässrigen Reaktionsbedingungen nicht gelingen, da dieser notwendigerweise durch Hydrolyse gespalten wird. Eine Ausnahme bildet in diesem Zusammenhang die Rh-katalysierte 1,4-Addition von Alkenylzirkonocenen an Enone, die unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt wird. Alkenylzirkonocene sind durch die Hydrozirkonierung terminaler Alkine mit dem Schwartz-Reagenz^[44] [**54**, $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$] leicht zugänglich, wobei in einer *cis*-selektiven Addition von $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$ an **55** stets das lineare Zirkonocen **56** gebildet wird (Schema 19). Hydrozirkonierungen unsymmetrisch disubstituierter Alkine führen zunächst zur unselektiven Bildung beider Regioisomere, bei Zusatz eines weiteren Äquivalents $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$ isomerisiert das Produkt aber rasch, wobei in guter Regioselektivität das Alkenylzirkonocen gebildet wird, bei dem der sterisch weniger anspruchsvolle Rest in α -Position zum Zirkonocen steht. Da zahlreiche funktionelle Gruppen wie Acetale, Epoxide, Alkyl-, Phenyl- und Silylether, sowie Ester toleriert werden, eignet sich diese Methode auch zur Hydrometallierung funktionalisierter Alkine.^[45]



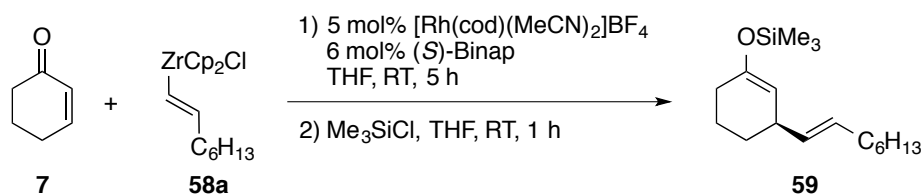
Schema 19: Hydrozirkonierung eines terminalen Alkins nach SCHWARTZ und LABINGER.^[44]

Das erste Beispiel einer Rh(I)-katalysierten 1,4-Addition eines Alkenylzirkonocens an acyclische Enone, α,β -ungesättigte Ester, α,β -ungesättigte Säureamide und chiral funktionalisierte Amide wurde 2004 von HANZAWA *et al.* veröffentlicht.^[46] Parallel dazu entwickelten Oi *et al.* eine asymmetrische Variante der Addition von Alkenylzirkonocenen an Enone.^[38] Bei der Untersuchung zur Umsetzung von Cyclohexenon (**7**) mit Alkenylzirkonocenen in THF erwiesen sich die in seinen Untersuchungen eingesetzten Ni- und Pd-Komplexe als zur asymmetrischen Reaktionsführung ungeeignet. Mit Komplexen aus [Rh(cod)(MeCN)₂]BF₄ oder [Rh(cod)Cl]₂ und (*S*)-Binap wurde das Produkt nach wässriger Aufarbeitung jedoch mit je 96% *ee* und in sehr guten Ausbeuten erhalten. Unter optimierten Reaktionsbedingungen konnte so das Alkenylzirkonocen **47** in einer Ausbeute von 83% mit 96% *ee* an Cyclohexenon (**7**) addiert werden (Schema 20).



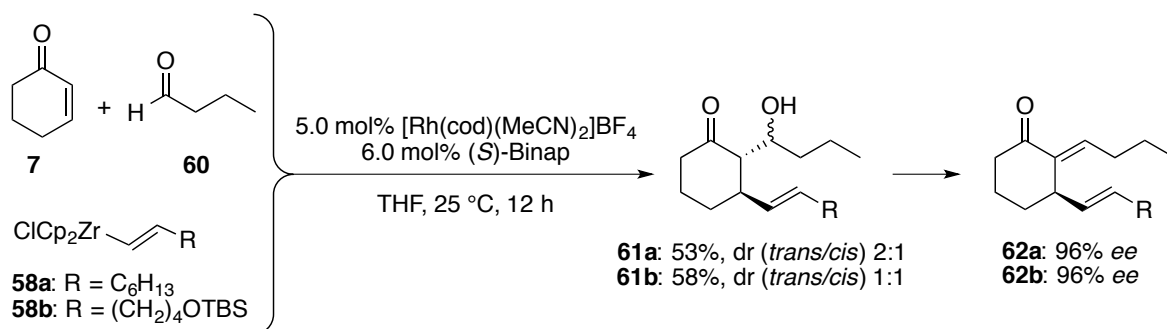
Schema 20: Asymmetrische Addition von Alkenylzirkonocenen an Cyclohexenon nach Oi *et al.*^[38]

Unter den wasserfreien Bedingungen der Rh(I)/Binap-katalysierten Addition von Alkenylzirkonocenen wird die katalytisch aktive Spezies durch Umsetzung des Rh-oxa- π -Allylkomplexes mit einem weiterem Äquivalent Alkenylzirkonocen unter Bildung des entsprechenden Zr-Enolats zurückgebildet. Oi *et al.* konnten durch Zusatz von Me₃SiCl zum gebildeten Zr-Enolat **63** erstmals die Bildung des Silylenolethers **59** massenspektrometrisch nachweisen (Schema 21). Die Verbindung konnte jedoch offenbar nicht erfolgreich isoliert werden, ein entsprechender Hinweis fehlt. Dennoch ist diese, das Zr-Enolat abfangende, Silylierung der erste beschriebene Versuch, in dem das aus der asymmetrischen 1,4-Addition eines Alkenyl-Nucleophils erhaltene Enolat nicht nur protoniert wird.



Schema 21: Per GC/MS beobachtete Bildung des Silylenolethers **59** nach Oi *et al.*^[38]

NICOLAOU *et al.* demonstrierten im Folgejahr die erste erfolgreiche Funktionalisierung des in der Reaktion erhaltenen Rh-oxa- π -Allylkomplexes in einer anschließenden Aldoladdition (Schema 22).^[47]



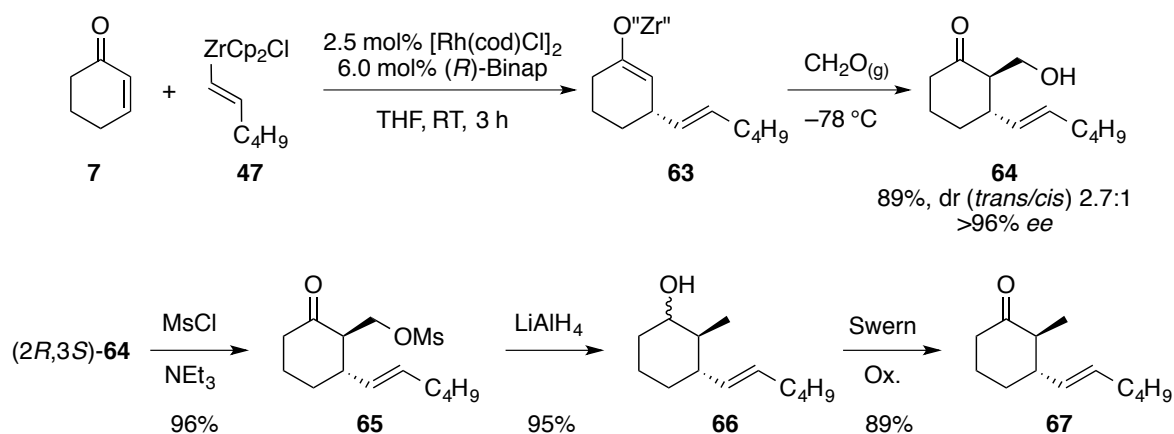
Schema 22: Funktionalisierung des Rh-oxa- π -Allylkomplexes in einer Tandem-Reaktion nach NICOLAOU *et al.*
 Der ee wurde nach Dehydratisierung zu **62a/b** bestimmt.^[47]

Nach der asymmetrischen 1,4-Addition reagiert der Rh-oxa- π -Allylkomplexes hierbei zunächst in einer Aldol-Addition mit dem zugesetzten Aldehyd, anschließend wird durch Reaktion mit weiterem Alkenylzirkonocen die katalytisch aktive Spezies und das Zr-Alkoholat des Produkts gebildet. Die gute Substratbreite dieser Tandem-Reaktion wurde durch die Umsetzung fünf-, sechs- und siebengliedriger cyclischer Enone sowie eines acyclischen Enons demonstriert. Die Produkte konnten hierbei in moderaten bis guten Ausbeuten von 30-62% isoliert werden, die gezeigten Beispiele beschränken sich jedoch auf die Addition linearer Alkenylzirkonocene, darunter in einem Beispiel die Addition eines als *tert*-Butyldimethylsilyl (TBS)-Ether geschützten primären Alkohols, sowie auf aliphatische Aldehyde. Diese Methode wurde von NICOLAOU *et al.* schließlich auch in der Synthese des spirocyclischen Fragments des Naturstoffs Vannusal A erfolgreich angewandt.

Ein anderer Ansatz, der im Gegensatz zu der von NICOLAOU *et al.* gezeigten Variante die Funktionalisierung des gebildeten Zr-Enolats nach vollständigem Umsatz forcierte, wurde 2007 von VRIELYNCK und DE CLERCQ vorgestellt.^[48] Im Rahmen einer Zielstruktursynthese wurde ein Zugang zu (2*R*,3*S*)-3-(Hex-1*E*-enyl)-2-methylcyclohexanon (**67**) benötigt. Hierbei konnten sie auf bekannte Arbeiten zur α -Funktionalisierung von Zr-Enolaten zurückgreifen, nach denen eine direkte Alkylierung nicht möglich ist, eine α -Phenylselenierung^[49] aber ebenso wie die Umsetzung mit Formaldehyd^[50] und aromatischen sowie aliphatischen Aldehyden^[51,52] eine Alternative darstellt. Die Synthesestrategie sah daher die Umsetzung des Zr-Enolats mit Formaldehyd als Synthon für die Methylgruppe vor. Über eine nachfolgende

Defunktionalisierung des primären Alkohols **64** konnte so die Zielverbindung **67** über mehrere Stufen dargestellt werden.

Im Gegensatz zur Tandem-Reaktion nach NICOLAOU *et al.* wurde hier die Reaktion sequentiell durchgeführt: Erst nach vollständigem Umsatz in der 1,4-Addition wurde das gebildete Zr-Enolat durch Einleiten gasförmigen Formaldehyds in der Aldoladdition abgefangen und der Alkohol **64** in 89% Ausbeute mit >96% *ee* isoliert (Schema 23).



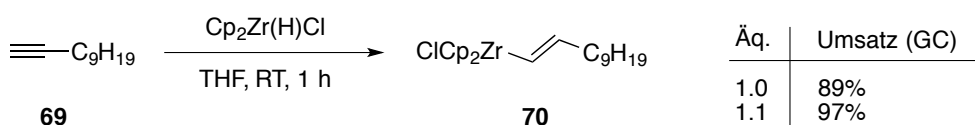
Schema 23: Abfangen des Zr-Enolats mit gasförmigem Formaldehyd nach VRIELYNCK und DE CLERCQ.^[48]

I.2 Optimierung der Rh-katalysierten asymmetrischen 1,4-Addition von

Alkenylzirkonocenen an Cycloalkenone mit silylierendem Abfangen des Zr-Enolats

Die vor Beginn der eigenen Untersuchungen zur Rh-katalysierten asymmetrischen 1,4-Addition von Alkenylzirkonocenen an Cycloalkenone durchgeführten Arbeiten von SIEWERT basieren auf den initialen Entwicklungen von Oi *et al.* Zum Verständnis des Potentials dieser Reaktion fehlten aber insbesondere Untersuchungen zum Einfluss der Reaktionstemperatur und der Katalysatorbeladung auf Ausbeute und Stereoselektivität der gebildeten Produkte.

Die Optimierung der Bedingungen für die asymmetrische 1,4-Addition wurde in den eigenen Arbeiten anhand der Addition des linearen Alkenylzirkonocens **47** an Cyclopentenon (**46**) durchgeführt. Oi *et al.* berichteten für diese Reaktion 86% *ee*, wohingegen bei der Addition an Cyclohexenon das Produkt in 96% *ee* erhalten wurde. Daher sollten Einflüsse der gewählten Reaktionsbedingungen auf die Stereoselektivität am fünfgliedrigen Ring deutlichere Auswirkungen als am sechsgliedrigen Ring haben, was eine Untersuchung vereinfacht.



Schema 24: Optimierung der Hydrozirkonierung an 1-Undecin (**69**).

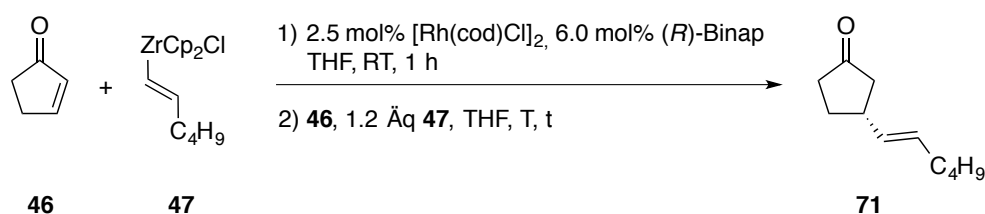
Zunächst wurde aber die Bildung des Alkenylzirkonocens **70** anhand der Hydrozirkonierung von Undec-1-in (**69**) mit $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$ in THF bei RT untersucht und der Umsatz nach Hydrolyse per GC bestimmt, um die Bildung des Alkenylzirkonocens zu optimieren (Schema 24). Mit exakt stöchiometrischen Verhältnissen der Reaktanden wurde nach 1 h nur ein stagnierender unvollständiger Umsatz erzielt. Mit einem leichten Überschuss von 1.1 Äquivalenten $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$ wurde hingegen nach dieser Zeit ein fast vollständiger Umsatz von 97% erreicht, so dass folgende Hydrozirkonierungen unter diesen Bedingungen durchgeführt wurden.

Für die Untersuchungen des Einflusses der Reaktionstemperatur wurde Cyclopentenon (**46**) mit 1.2 Äquivalenten des gebildeten Alkenylzirkonocens **47** umgesetzt. Der chirale Rh/(*R*)-Binap-Komplex wurde jeweils über 1 h bei RT vorgebildet und im Anschluss parallel zu der **47** enthaltenden Lösung temperiert, bevor die Reaktion durch Vereinigung der Lösungen und Zugabe des Enons **46** gestartet wurde. Bei RT wurde das 1,4-Additionsprodukt in 91%

Ausbeute und 86% *ee* erhalten (Tabelle 1, Eintrag 1). Dieses Ergebnis ist mit den von Oi *et al.* publizierten Ergebnissen konsistent, die 93% Ausbeute und 86% *ee* berichteten.^[38]

Um auszuschließen, dass der *ee* von 86% auf einen unvollständigen Austausch des Dien-Liganden am Präkursor des Katalysators gegen den chiralen Phosphin-Liganden zurückgeht, wurde die Reaktion mit $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ anstelle von $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ unter ansonsten identischen Bedingungen wiederholt (Eintrag 2). Durch die Flüchtigkeit der Ethylen-Liganden ist eine Rückreaktion des Rh/Binap-Komplexes zum eingesetzten Präkursor unter Gleichgewichtsbedingungen ausgeschlossen, so dass die quantitative Bildung des Rh/Binap-Komplexes sichergestellt ist. In dieser Umsetzung wurde das Produkt mit 84% *ee* gebildet, was auf eine intrinsische Limitierung der Enantioselektivität in der untersuchten Reaktion in Gegenwart von Binap hindeutet.

Tabelle 1: Untersuchung des Temperatureinflusses auf die 1,4-Addition.



Eintrag	T / °C	t / h	Ausbeute ^a (%)	<i>ee</i> ^a (%)
1	RT	1	91	85
2 ^b	RT	1	n.b.	84
3	0	15	90	79
4	30	1	Quant.	90
5	40	1	96	90
6	60	1	83	88
7	30 ^c	1	48 ^d	80
8	30 ^e	1	38 ^f	—

a: per GC bestimmt. b: $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ anstelle von $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ verwendet. c: 1.0 mol% $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ und 2.4 mol% (*R*)-Binap verwendet. d: 66% Umsatz. e: 1.0 mol% $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ ohne Binap. f: 54% Umsatz.

Unerwarteterweise verringerte die Reaktionstemperatur von 0 °C die Stereoselektivität signifikant, wobei das Produkt nach auf 15 h verlängerter Reaktionszeit dennoch in nahezu

unverändert hoher Ausbeute von 90% erhalten wurde. Als im Hinblick auf Ausbeute und *ee* ideal stellte sich eine Reaktionsdurchführung bei 30 °C heraus, bei der **71** in quantitativer Ausbeute mit 90% *ee* gebildet wurde. Ein sehr ähnliches Ergebnis wurde bei 40 °C erhalten (Eintrag 5), wohingegen die weitere Erhöhung auf 60 °C zu einer signifikant niedrigeren Ausbeute trotz vollständigem Umsatz führte. Der *ee* wurde dagegen nur leicht negativ beeinflusst.

Die beobachtete Nicht-Linearität von Reaktionstemperatur und Enantioselektivität, explizit auch für Rh-katalysierte Hydrierungen von Enonen^[53] sowie die Cu-katalysierte 1,4-Addition von Dialkylzink an Enone^[54], wird in der Literatur beschrieben und gemeinhin durch eine Änderung des Reaktionsmechanismus erklärt, durch den das Produkt gebildet wird. Vermutlich tritt auch im vorliegenden Beispiel bei niedrigen Temperaturen eine unkatalysierte Hintergrundreaktivität in den Vordergrund.

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen bei 30 °C führte eine Reduktion der Katalysatorbeladung auf 1.0 mol% [Rh(cod)Cl]₂ zu einer Verringerung der Ausbeute und des *ee*, weshalb Folgearbeiten stets mit 2.5 mol% des dimeren Rh-Komplexes durchgeführt wurden (Eintrag 7).

Nach den Ergebnissen von HANZAWA *et al.* verlangsamten Phosphin-Liganden die Reaktion, wobei sie keine weiteren Angaben zu den eingesetzten Liganden machen.^[46] Die Umsetzung aus Eintrag 7 wurde daher ohne den Zusatz von (*R*)-Binap wiederholt, so dass das im Präkursor koordinierte Cycloocta-1,5-dien (cod) als Modell eines Dien-Liganden diente (Eintrag 8). Die niedrigere Ausbeute von 38% sowie die in Eintrag 7 und 8 sehr ähnliche Chemoselektivität zeigen jedoch, dass im vorliegenden Fall keine reaktionshemmenden Effekte durch Binap als Phosphin-Ligand auftreten.

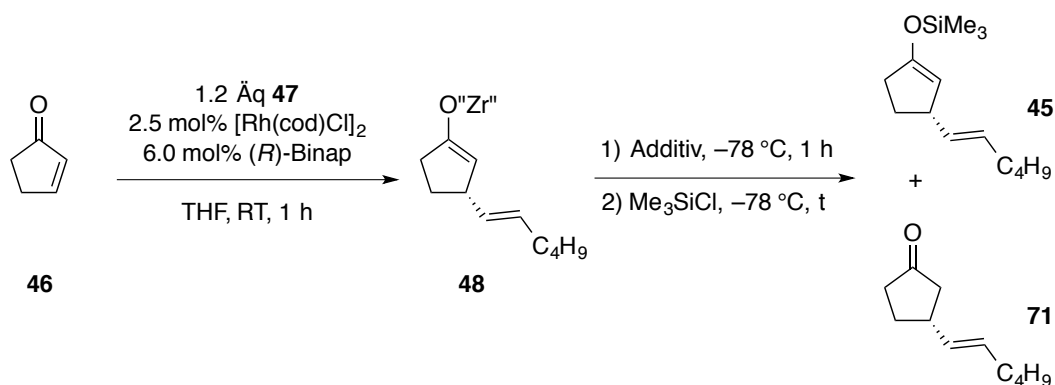
Um eine praktikable Versuchsdurchführung zu gewährleisten, wurden Untersuchungen zur Transformation der in der Reaktion primär erhaltenen Zr-Enolate in die entsprechenden Silylenolether, trotz der geringfügig niedrigeren Enantioselektivität, bei RT durchgeführt.

Aus den initialen Arbeiten von SIEWERT waren erste Erkenntnisse über die Transformation des Zr-Enolats **48** in den entsprechenden Trimethylsilylenolether **45** vorhanden.^[37] Nach seinen Ergebnissen sind für diese Reaktion überstöchiometrische Mengen an MeLi erforderlich. SIEWERT postulierte für das Zr-Enolat eine mögliche Aktivierung als „At“-Komplex durch MeLi. Dabei bezog er sich auf den Bericht von EVANS *et al.*, die ebenfalls ein Zr-Enolat erst nach Umsetzung mit ⁿBuLi in den Silylenolether überführen konnten.^[51]

Alternativ ist die Bildung eines Li-Enolats denkbar, wobei formal Cp_2ZrMe_2 als Nebenprodukt entstehen sollte.

Bei der Umsetzung des Zr-Enolats **48** mit MeLi sollte zunächst der Chlorid- gegen einen Methyl-Liganden substituiert werden. Anschließend könnte durch ein weiteres Äquivalent MeLi eine stöchiometrische Aktivierung als „At“-Komplex erfolgen. In der Reaktion liegen das Alkenylzirkonocen **47** sowie nicht umgesetzte Reste an $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$ im Überschuss von insgesamt 1.3 Äquivalenten, bezogen auf das eingesetzte **46**, vor. In den eigenen Arbeiten wurde das Zr-Enolat **48** daher zunächst mit 2.6 Äquivalenten MeLi, entsprechend 2.0 Äquivalenten bezogen auf das eingesetzte $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$, versetzt und durch anschließende Zugabe von Me_3SiCl selektiv in den Silylenolether **45** umgesetzt, wobei die Reaktionszeit der Umsetzung mit Me_3SiCl auf 1 h reduziert werden konnte (Tabelle 2, Eintrag 3).

Tabelle 2: Untersuchungen zur Transformation von **48** in den Silylenolether **45**.



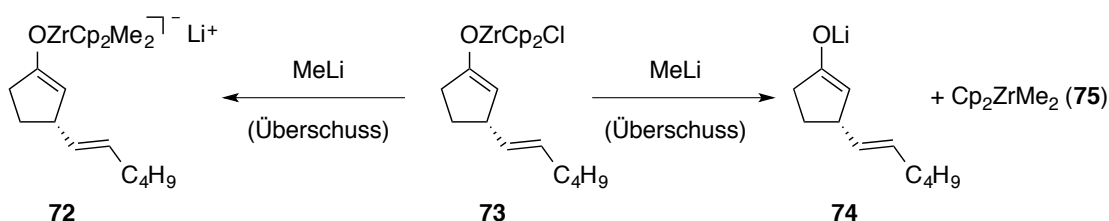
Eintrag	Additiv (Äq)	Äq.	t / h	Verhältnis ^a von 45 : 71
1 ^b	--/-	10	19	0:100
2 ^{b,c}	MeLi (2.0), HMPA (2.0)	3.0	16	100:0
3	MeLi (2.6)	3.0	1	100:0
4	MeLi (1.0)	3.0	1	3:97
5	ⁿ BuLi (2.6)	3.0	1	100:0
6 ^d	MeLi (2.6)	3.6	1	68:32

a: Aus dem ^1H NMR des Rohprodukts bestimmt. b: Durchführung durch SIEWERT. c: HMPA vor der Lithiierung zugesetzt. d: MeLi und Me_3SiCl bei 0°C zugegeben.

Die generelle Notwendigkeit überstöchiometrischer Mengen MeLi konnte zudem durch die Umsetzung von **48** mit 1.0 Äquivalenten MeLi bestätigt werden, in der die Zielverbindung nur in Spuren gebildet wurde (Eintrag 4). Bei der Umsetzung von **48** mit 2.6 Äquivalenten n BuLi wurde ebenfalls selektiv der Silylenolether **45** gebildet und nach der wässrigen Aufarbeitung kein hydrolysiertes Material erhalten (Eintrag 5). Im Vergleich zur Umsetzung von **48** mit MeLi traten im ^1H -NMR des Rohprodukts jedoch zusätzliche Signale auf, die auf nicht definierte Abbauprodukte des als Reagenz eingesetzten Zirkonocens hindeuteten. Weitere Umsetzungen wurden daher mit MeLi durchgeführt. Die Lithiierung von **48** mit MeLi bei 0 °C wäre aufgrund der einfacheren Durchführbarkeit zwar zu bevorzugen, jedoch wurde unter diesen Reaktionsbedingungen der Silylenolether **45** nur unvollständig gebildet (Eintrag 6), was die Lithiierung und Silylierung bei –78 °C unumgänglich macht.

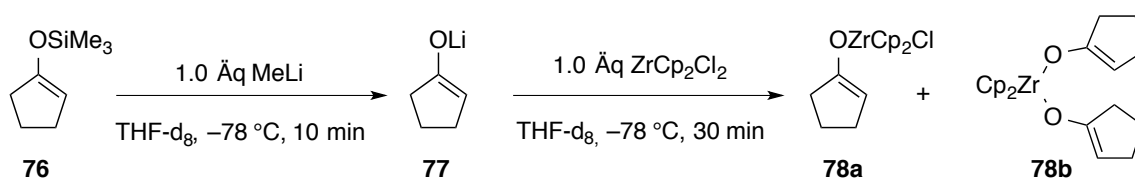
I.3 Mechanistische Untersuchungen zur Bildung des Silylenolethers

Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass zur selektiven Bildung des Silylenolethers **45** ein Überschuss von 2.0 Äquivalenten MeLi, bezogen auf das eingesetzte $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$, notwendig ist. Neben der von SIEWERT postulierte Möglichkeit der Bildung des Zirkon-“At”-Komplexes **72** ist auch die Bildung des Li-Enolats **74** unter unmittelbarer Bildung von Cp_2ZrMe_2 denkbar (Schema 25). Da die Natur des vorliegenden Enolats einen Einfluss auf die Reaktivität hat, ist die mechanistische Untersuchung auch im Hinblick auf Arbeiten zur Folgechemie der Enolate von hoher Relevanz.



Schema 25: Denkbare Produkte der Umsetzung des Zr-Enolats **73a** mit MeLi.

Um zu untersuchen, ob im vorliegenden Fall das aktivierte Zr-Enolat **72** oder das Li-Enolat **74** die reaktive Spezies bei der Umsetzung mit Me_3SiCl ist, wurden die Einzelschritte der Reaktion detailliert per ^1H -NMR Spektrometrie untersucht. Die im Folgenden beschriebenen Umsetzungen wurden dazu in THF-d_8 im NMR-Rohr unter Schutzgasbedingungen durchgeführt. Um die Ergebnisse nicht zu verfälschen, wurden die ^1H -NMR Spektren der einzelnen Reaktionsschritte jeweils bei -78°C gemessen und die Probe von Beginn der Probenpräparation an durchgängig nicht über diese Temperatur erwärmt.

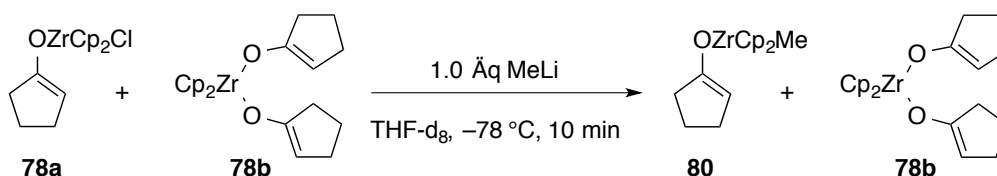


Schema 26: Bildung der monomeren und Zr-überbrückten Enolate **78a** und **78b**.

Als Modellsystem wurde der von Cyclopentanone abgeleitete Silylenolether **76** genutzt, Signale bestimmter Protonen in den ^1H -NMR Spektren mit charakteristischen Verschiebungen wurden jeweils zur Quantifizierung der einzelnen Komponenten genutzt. Die jeweilige chemische Verschiebung dieser Protonen in allen charakterisierten Zwischenstufen der

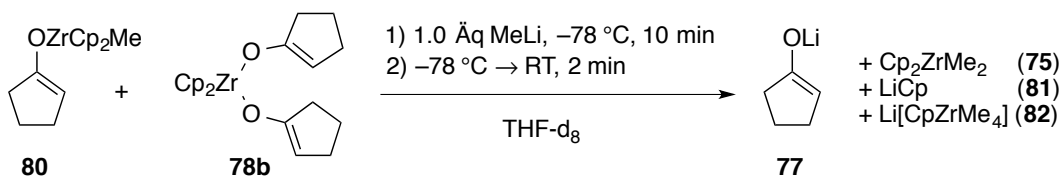
Reaktion ist am Ende des Abschnitts in Tabelle 3 zusammengefasst.

Aus dem Silylenolether **76** wurde zunächst das Li-Enolat **77** dargestellt. Anschließend erfolgte durch Zugabe von 1.0 Äquivalenten ZrCp_2Cl_2 die Umsetzung zum entsprechenden Zr-Enolat. Neben der Bildung des erwarteten Zr-Enolats **78a** wurde jedoch, in einem 1:1 Verhältnis, auch die Bildung des Zirkonocenbisenolats **78b** beobachtet. Dies ist mit dem Vorliegen von 0.5 Äquivalenten nicht reagierten ZrCp_2Cl_2 in der Reaktionslösung konsistent und stellt vermutlich die Gleichgewichtslage zwischen **78a** auf der einen und **78b** sowie **79** auf der anderen Seite unter diesen Reaktionsbedingungen dar (Schema 26).



Schema 27: Umsetzung der Enolate **78a** und **78b** mit 1.0 Äquivalenten MeLi.

Die Umsetzung dieses Gemisches aus **78a** und **78b** mit 1.0 Äquivalenten MeLi bei -78 °C führte zur Bildung des monomeren Zr-Enolats **80**, wohingegen das Enolat **78b** unverändert vorlag (Schema 27). Überschüssiges MeLi führte hierbei bereits zur anteiligen Bildung des Li-Enolats **77**. Erst nach Zugabe eines weiteren Äquivalents MeLi wurde innerhalb von 10 min ein Anteil von 90% der Zr-Enolate **78b** und **80** in das Li-Enolat **77** überführt, wobei im verbleibenden Edukt eine leichte Anreicherung des dimeren Komplexes **78b** zu beobachten war. Durch kurzes Erwärmen der Probe von -78 °C auf RT war es anschließend möglich, einen vollständigen Umsatz zu **77** zu erzielen (Schema 28).



Schema 28: Bildung des Li-Enolats **77** aus den Zr-Enolaten **78b** und **80**.

Damit konnte eindeutig die Bildung des Li-Enolats nach Zugabe von 2.0 Äquivalenten MeLi zum Zr-Enolat **78a/b** nachgewiesen werden. Für eine Bildung des ebenfalls denkbaren „At“-Komplexes, analog zu **72**, wurden in der Untersuchung der Modellreaktion keine Hinweise

gefunden. Das dabei in stöchiometrischer Menge entstandene Nebenprodukt konnte durch Vergleich mit Literaturangaben als Cp_2ZrMe_2 (**75**) bestimmt werden.^[55]

Die ^1H NMR Verschiebungen des in der Reaktion gebildeten Cp_2ZrMe_2 sind ein Hinweis darauf, dass das Li-Enolat **77** in einem koordinativen Komplex mit Cp_2ZrMe_2 vorliegt, ähnlich zu **83**. Durch einen geringen Überschuss an MeLi wurde auf dem Schritt der Bildung des Zr-Enolats **80** bereits Cp_2ZrMe_2 gebildet, das Signale bei $\delta = 6.15$ und -0.47 ppm aufweist. Nach der Überführung von **80** in das Li-Enolat **77** wurden auch die Signale von Cp_2ZrMe_2 zu $\delta = 6.12$ sowie -0.49 ppm hochfeldverschoben (Abbildung 2). Die Abweichung der chemischen Verschiebung von Cp_2ZrMe_2 ist gering, blieb jedoch über mehrere gemessene NMR Spektren konstant.

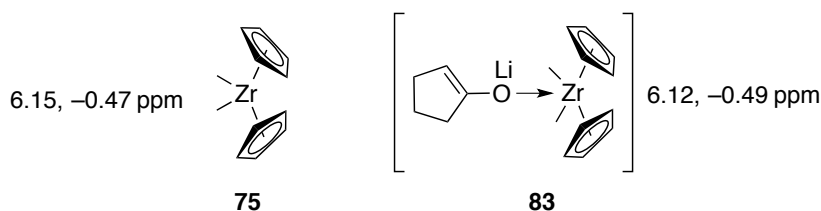
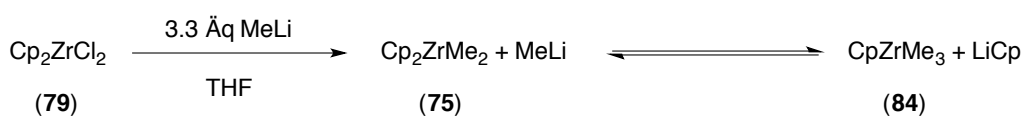


Abbildung 2: Mögliche Komplexierung von **75** mit dem gebildeten Li-Enolat zum Komplex **83**.

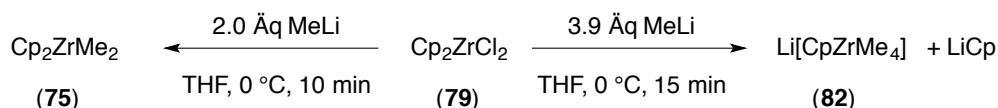
Die zwei weiteren in der Reaktionslösung erhaltene Verbindungen, sowie $\text{Li}[\text{CpZrMe}_4]$ sowie freies LiCp , stammen offenbar aus einer Folgereaktion von Cp_2ZrMe_2 mit überschüssigem MeLi. Eine ähnliche Reaktion beschrieben KONDAKOV und NEGISHI für die Umsetzung von Cp_2ZrCl_2 mit 3.3 Äquivalenten MeLi. Hier soll der 12 Valenzelektronen (VE) Komplex CpZrMe_3 neben LiCp im Gleichgewicht mit dem 16 VE Komplex Cp_2ZrMe_2 vorliegen (Schema 29).^[56]



Schema 29: Reaktion von Cp_2ZrMe_2 mit MeLi nach KONDAKOV und NEGISHI.^[56]

Zur Zuordnung der Signale im ^1H -NMR wurden die diskutierten Verbindungen einzeln dargestellt und über ihr NMR-Spektrum charakterisiert. Die Messung der Proben erfolgte dabei direkt aus der Reaktionslösung mit der No-D ^1H -NMR Technik, die den Verzicht auf deutertierte Lösungsmittel und somit die direkte Probennahme aus der Reaktionslösung erlaubte.^[57] Da die chemischen Verschiebungen der Signale in den durchgeführten No-D

Messungen in THF um bis zu 0.07 ppm von denen in THF-d₈ abweichen, sind diese in der Zusammenfassung der ¹H-NMR Verschiebungen am Ende des Abschnitts separat aufgeführt (Tabelle 3).

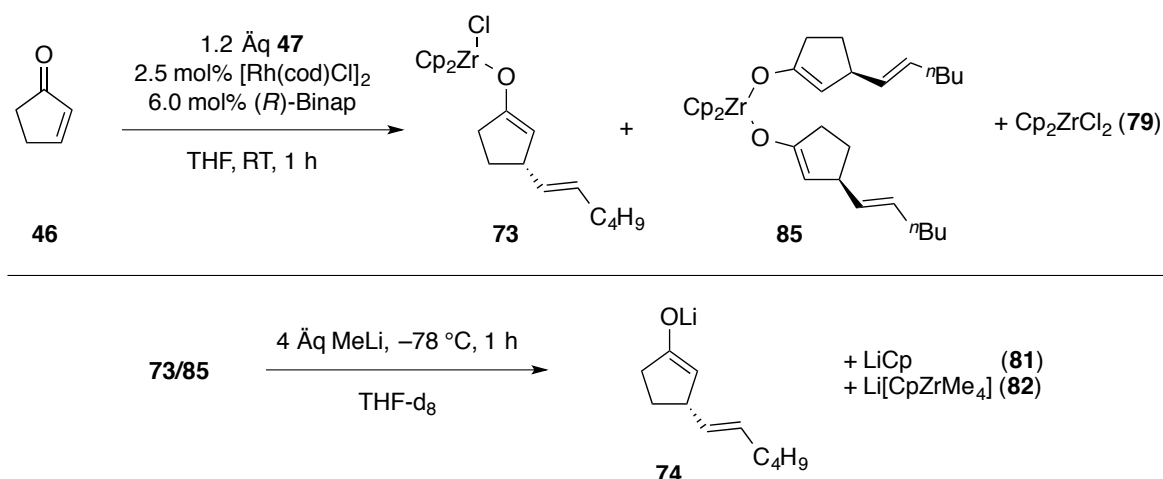


Schema 30: Bildung von Cp₂ZrMe₂ (**75**) und dem erstmals beschriebenen Zirkonat **82**.

Aus der Umsetzung von **79** mit 2.0 Äquivalenten MeLi wurde zunächst ein ¹H NMR Spektrum von Cp₂ZrMe₂ als Referenz gemessen. Nach der Umsetzung von **79** mit 3.9 Äquivalenten MeLi waren in der Reaktionslösung nur noch Spuren von Cp₂ZrMe₂ und kein freies MeLi enthalten. Die beiden weiteren beobachteten Signalsätze wurden, zunächst anhand ihrer Integrale im ¹H NMR, dem 14 VE Komplex Li[CpZrMe₄] sowie LiCp zugeordnet, was auch mit der beobachteten 1:1 Stöchiometrie beider Verbindungen konsistent ist (Schema 30). Komplexe der Form M[CpZrX₄] wurde bereits von NEGISHI als denkbar bezeichnet und sind in dieser Arbeit erstmals mit dem Komplex Li[CpZrMe₄] synthetisiert worden.^[58]

Mit diesen Ergebnissen konnten die gebildeten Nebenprodukte in der Modellreaktion (Schema 28) klar dem Komplex Cp₂ZrMe₂, sowie den durch überschüssiges MeLi entstandenen Komponenten Li[CpZrMe₄] und LiCp zugeordnet werden.

Auf Basis der gewonnen Erkenntnisse über den Verlauf der Reaktion anhand des Modellsystems wurden anschließend das aus der 1,4-Addition erhaltene Zr-Enolat sowie der Schritt der Lithiierung über No-D NMR Messungen der Reaktionslösung untersucht. Das Zr-Enolat lag, ähnlich zu den Ergebnissen aus dem untersuchten Modellsystem, in einem Gemisch aus den beiden Zr-Enolaten **73** und **85** vor (Schema 31).


 Schema 31: Bildung des Li-Enolats **74** aus den Zr-Enolaten **73** und **85**.

Hierbei bildete das Zirkonocenbisenolat **85** die Hauptkomponente im Verhältnis 2:1 mit dem Zr-Enolat **73**, zusätzlich wurde Cp_2ZrCl_2 in der hierzu konsistenten Menge erhalten. Die Lithiierung der im NMR-Rohr enthaltenen Probe mit einem Überschuss von 4 Äquivalenten MeLi führte anschließend binnen einer Stunde zur vollständigen Bildung des Li-Enolats **74**. Zuvor enthaltenes Cp_2ZrCl_2 wurde dabei durch den Überschuss an MeLi vollständig in **75** und **82** überführt. Ohne überschüssig eingesetztes MeLi sollte demnach in der Reaktion ausschließlich Cp_2ZrMe_2 gebildet werden.

Mit den erhaltenen Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass unter den Reaktionsbedingungen ausschließlich das Li-Enolat **74** gebildet wird und der diskutierte „At“-Komplex **72** in keinem synthetisch relevanten Schritt der Reaktion auftritt.

Die Reaktivität von Li-Enolaten ist gut untersucht, eine Einschränkung stellt im vorliegenden Fall aber die mögliche Koordinierung von Cp_2ZrMe_2 an das Li-Enolat dar, durch die die Reaktivität beeinflusst werden könnte.

Tabelle 3: Zusammenfassung der ^1H -NMR Verschiebungen charakteristischer Signale der bei den NMR-Untersuchungen charakterisierten und zuvor diskutierten Verbindungen.

Verbindung	Verschiebung im ^1H -NMR (THF- d_8)
76	$\delta = 4.58$ (s, 1H, 2-H) ppm.
77^a	$\delta = 3.85\text{-}3.72$ (1H, 2-H) ppm.
78a	$\delta = 6.60$ (s, 10H, Cp), 4.33 (s, 1H, 2-H) ppm.
73	$\delta = 6.59$ (s, 10H, Cp), 4.15 (s, 1H, 2-H) ppm.
78b	$\delta = 6.36$ (s, 10H, Cp), 4.24 (s, 2H, 2-H) ppm.
85	$\delta = 6.38$ (s, 10H, Cp), 4.24 (s, 2H, 2-H) ppm.
80	$\delta = 6.13$ (s, 10H, Cp), 4.15 (s, 1H, 2-H) ppm.
79	$\delta = 6.44$ (s, 10H, Cp).
75	$\delta = 6.14$ (s, 10H, Cp), -0.47 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2$) ppm.
75^b	$\delta = 6.08$ (s, 10H, Cp), -0.43 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2$) ppm.
82	$\delta = 5.88$ (s, 5H, Cp), -0.58 (s, 12H, $(\text{CH}_3)_4$) ppm.
82^b	$\delta = 5.81$ (s, 5H, Cp), -0.55 (s, 12H, $(\text{CH}_3)_4$) ppm.

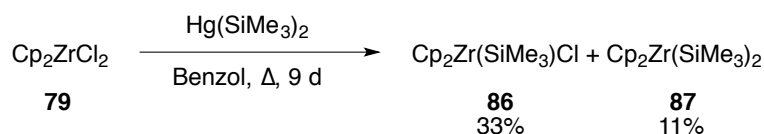
a: **77** lag in mindestens vier unterschiedlichen Aggregationszuständen vor, deren Signale im ^1H NMR voneinander überlagert wurden. b: No-D Messung in THF mit interner D_2O -Kapillare.

Detaillierte Beschreibungen der Versuche befinden sich zusammen mit den abgebildeten und einzelnen Substanzen zugeordneten ^1H NMR Spektren in Kapitel F.

I.4 Aufreinigung des erhaltenen Rohprodukts aus der Silylenoletherbildung

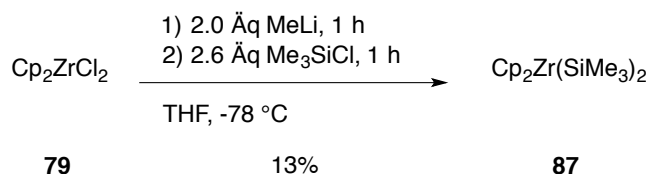
In der Synthese des Silylenolethers **45** aus dem Li-Enolat wurde die Bildung eines einzigen Nebenprodukts beobachtet, das in etwa äquimolarer Menge im Rohprodukt enthalten war. Das Nebenprodukt konnte durch Säulenchromatographie über Silica abgetrennt und als $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{SiMe}_3)_2$ (**87**) charakterisiert werden, wobei der Silylenolether allerdings vollständig hydrolysierte.

87 muss notwendigerweise aus Cp_2ZrMe_2 gebildet werden, das im Zuge der mechanistischen Untersuchungen zur Lithiierung nachgewiesen wurde. Die einzig bekannte Synthese von **87** wurde 1980 von BLAKENEY und GLADYSZ publiziert und verläuft über die Umsetzung von Cp_2ZrCl_2 mit $\text{Hg}(\text{SiMe}_3)_2$, bei der das Zirkonocen **87** als Nebenprodukt neben dem mono-silylierten Zirkonocen **86** erhalten wurde (Schema 32).^[59]



Schema 32: Synthese von **87** nach BLAKENEY und GLADYSZ.^[59]

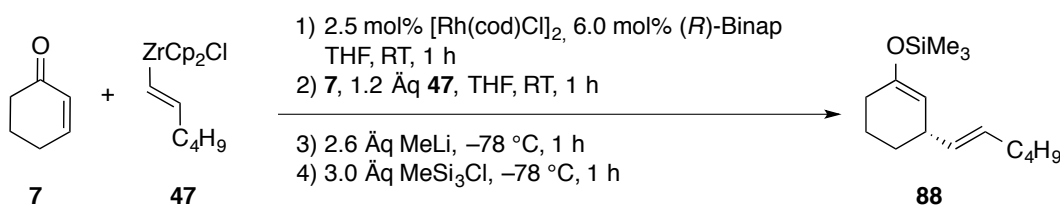
Um zu demonstrieren, dass $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{SiMe}_3)_2$ aus dem in der Reaktion nachgewiesenen Cp_2ZrCl_2 oder dem Folgeprodukt Cp_2ZrMe_2 gebildet werden kann, wurde Cp_2ZrCl_2 unter den exakten Bedingungen der Lithiierung des Zr-Enolats **85a/b** umgesetzt (Schema 33). In THF gelöstes Cp_2ZrCl_2 wurde hierzu bei -78°C mit 2.0 Äquivalenten MeLi und nachfolgend mit 2.6 Äquivalenten Me_3SiCl versetzt. Die Zielverbindung **87** wurde dabei selektiv gebildet, nach säulenchromatographischer Aufreinigung über Silica konnte **87** wegen bei der Aufreinigung auftretender partieller Zersetzung jedoch nur in 13% Ausbeute erhalten werden.



Schema 33: Bildung von $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{SiMe}_3)_2$ aus Cp_2ZrCl_2 unter den Bedingungen der Lithiierung in der Rh/Binap-katalysierten 1,4-Addition mit abfängender Silylierung.

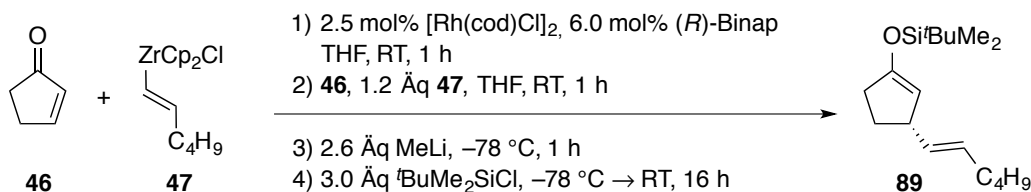
Die Aufreinigung des nach der Reaktionssequenz erhaltenen Silylenolethers, insbesondere die Abtrennung des Zirkonocens **87**, erwies sich als problematisch. Um die Hydrolyse des Silylenolethers bei der Chromatographie zu unterdrücken, wurde das **45** und **87** enthaltende Rohprodukt über mit NaOAc desaktiviertes Silica aufgereinigt. Dabei konnte jedoch nur das Hydrolyseprodukt von **45**, das Keton **71**, in 21% Ausbeute erhalten werden. Auf neutralem Al_2O_3 (Brockmann-Aktivität III) wurde hingegen aufgrund des geringen Polaritätsunterschieds der zu trennenden Komponenten keine Aufreinigung erzielt, obwohl die Hydrolyse so weitgehend unterdrückt werden konnte.

Endocyclische Doppelbindungen in fünfgliedrigen Ringsystemen sind thermodynamisch instabiler als in den analogen sechsgliedrigen Strukturen. Daher war zu erwarten, dass ein sechsgliedriger cyclischer Silylenolether stabiler gegenüber der Hydrolyse sein sollte. Ausgehend von Cyclohexenon (**7**) wurde daher der Silylenolether **88** unter den zuvor optimierten Bedingungen gebildet (Schema 34). Beim Versuch der Aufreinigung über mit NaOAc desaktiviertes Silica trat aber hier ebenfalls vollständige Hydrolyse auf.



Schema 34: Synthese des von Cyclohexenon (**7**) abgeleiteten Silylenolethers **88**.

Der zu **45** analoge TBS-Enolether **89** sollte ebenfalls gegenüber Chromatographie an Silica stabiler sein. Aufgrund des erhöhten sterischen Anspruchs der TBS-Gruppe könnte zudem die Bildung einer zu **87** analogen Verbindung gehemmt sein. Die Darstellung von **89** erforderte durch die geringere Reaktivität von $t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$, verglichen mit Me_3SiCl , eine Anpassung der Reaktionsführung. Bei -78°C fand über die Reaktionsdauer von 1 h kein Umsatz des Li-Enolats mit $t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$ statt. Die selektive und vollständige Bildung von **89** konnte aber durch langsames Aufwärmen der Reaktionslösung auf RT über 16 h erreicht werden (Schema 35).


 Schema 35: Synthese des TBS-Enolethers **89**.

Dabei wurde jedoch ebenfalls in äquimolarer Menge ein TBS-substituiertes Zirkonocen gebildet, das nicht weiter charakterisiert wurde. Bei der Aufreinigung über mit NaOAc desaktiviertes Silica trat auch hier partielle Hydrolyse auf und es wurde ein Gemisch aus etwa äquimolaren Mengen aus **89** und dem Hydrolyseprodukt **71** erhalten. Die Synthese von **89** bietet damit keine präparativen Vorteile, weshalb weitere Arbeiten mit dem synthetisch einfacher zugänglichen Trimethylsilylenolether **45** durchgeführt wurden und sich auf eine geeignete Methode zur Abtrennung von Cp₂Zr(SiMe₃)₂ konzentrierten, unter der der Silylenolether **45** stabil war.

BLAKENEY und GLADYSZ beschreiben die Aufreinigung von **87** durch Sublimation bei etwa 10⁻⁴ mBar und 60 bis 70 °C, was eine gewisse thermische Stabilität vermuten lässt.^[59] Beim Versuch der Umkondensation des Rohprodukts der Umsetzung zu **45** zersetzte sich das Rohprodukt jedoch ab einer Temperatur von 50 °C zu nicht charakterisierbaren Produkten höherer Molmasse.

Versuche der Tieftemperaturkristallisation bei -28 °C aus Pentan sowie aus MeCN führten zwar zur Separation eines teilkristallinen Niederschlags, der Silylenolether **45** wurde dadurch aber nicht aufgereinigt. Durch Aufschlännen des in Pentan gelösten Rohprodukts mit Aktivkohle konnte Cp₂Zr(SiMe₃)₂ quantitativ entfernt werden. **45** hydrolysierte dabei jedoch anteilig, was vermutlich auf an der Aktivkohle adsorbierte Säurespuren zurückzuführen ist. Die Hydrolyse konnte schließlich durch Aufschlännen mit Aktivkohle in einem 5:1-Gemisch aus Pentan und NEt₃ unterbunden werden. Nach Filtration und dem Entfernen der flüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck wurde der Silylenolether **45** in 51% Ausbeute isoliert. Eine alternative Aufreinigung über eine kurze Filtersäule aus Aktivkohle mit einem 5:1-Gemisch aus *n*-Pentan und NEt₃ zur Abtrennung von Cp₂Zr(SiMe₃)₂, und einer weiteren Aufreinigung über basischem Al₂O₃, lieferte **45** in 38% isolierter Ausbeute. Der hohe mit diesen Aufreinigungsmethoden verbundene Ausbeuteverlust ist jedoch aus synthetischer Sicht nicht praktikabel und sollte vermieden werden.

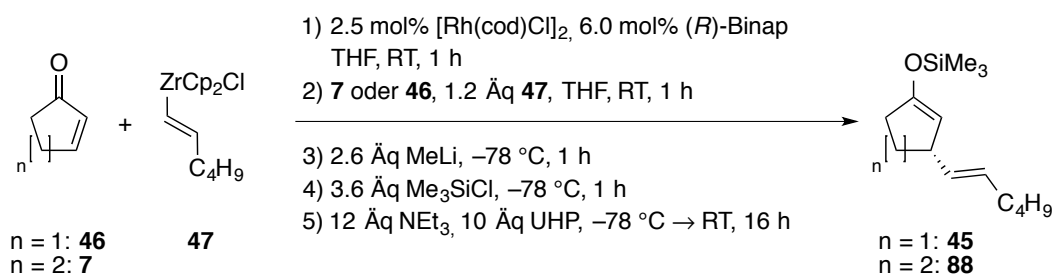
Als Alternative zu diesen physikalischen Aufreinigungsmethoden wurden daher Methoden zum chemoselektiven Abbau von $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{SiMe}_3)_2$ mit einem geeigneten Oxidationsmittel zu einem dann abtrennbaren Produkt untersucht, die in Gegenwart des Silylenolethers **45** durchführbar sind.^[60] Dabei wurde eine Durchführbarkeit in THF angestrebt, da sich der oxidative Abbau von **87** damit in die Reaktionsführung integrieren ließe. Mit dem als starkem Oxidationsmittel wirkenden Fe(III)-Komplex $[\text{Cp}_2\text{Fe}]^+[\text{PF}_6]^-$ konnte die Machbarkeit eines oxidativen Abbaus in Gegenwart eines Silylenolethers unter Beweis gestellt werden.^[61] In der Umsetzung eines Gemisches aus **89** und **87** mit $[\text{Cp}_2\text{Fe}]^+[\text{PF}_6]^-$ in THF bei RT wurde $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{SiMe}_3)_2$ selektiv abgebaut, ohne dabei zur Zersetzung des Silylenolethers zu führen. Das dabei entstehende FeCp_2 erforderte aber zur Abtrennung einen weiteren Aufreinigungsschritt, was einer sinnvollen Anwendung entgegensteht.

Da Silylenolether gegenüber H_2O_2 stabil sind und erst durch elektronenärmere Peroxide wie *m*CPBA epoxidiert werden, sollte der oxidative Abbau von **87** mit H_2O_2 eine einfach anwendbare Methode zur Aufreinigung des Silylenolethers darstellen. Um die Gefahr der Hydrolyse in einem wässrigen Medium zu umgehen, wurde der wasserfreie Komplex aus Harnstoff mit H_2O_2 (*urea hydrogen peroxide*, UHP) eingesetzt. Aus der Umsetzung von $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{SiMe}_3)_2$ (**87**) mit 2.5 Äquivalenten UHP in THF konnte nach der wässrigen Aufarbeitung keine Material aus der organischen Phase extrahiert werden. Die Stabilität des Silylenolethers **45** unter diesen Bedingungen wurde in einer separaten Umsetzung des Gemisches aus **45** und **87** in THF mit 10 Äquivalenten UHP bestätigt. Durchführungen in CH_2Cl_2 bzw. MeCN führten dabei ebenfalls zum vollständigen Abbau von $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{SiMe}_3)_2$, wiesen aber keinen synthetischen Vorteil auf, so dass die Durchführung in THF die optimierten Bedingungen darstellt.

Diese Methode wurde daraufhin in eine modifizierte Aufarbeitung der Rh/Binap-katalysierten Umsetzung zum Silylenolether **45** integriert. Das Reaktionsgemisch wurde, nach erfolgter Umsetzung des Li-Enolats **74** mit Me_3SiCl , vor dem Aufwärmen mit 5.0 Äquivalenten UHP versetzt und anschließend über 16 h auf RT erwärmt. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte jedoch nur das Hydrolyseprodukt **71** des Silylenolethers isoliert werden. Die Hydrolyse konnte durch Zusatz eines leichten Überschusses an NEt_3 (6.0 Äquivalente) zu UHP (5.0 Äquivalente) vollständig vermieden werden, der Silylenolether **45** wurde damit nach der Aufarbeitung mit weniger als 1% Verunreinigung an $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{SiMe}_3)_2$ in 88% Ausbeute erhalten.

UHP ist nur begrenzt lagerstabil und sollte zur Gewährleistung ausreichender Aktivität daher frisch aus 30%iger H₂O₂ umkristallisiert werden. Um die Robustheit der Methode zu erhöhen, wurden in den folgenden Umsetzungen 10 Äquivalente UHP und 12 Äquivalente NEt₃ für den Schritt des oxidativen Abbaus genutzt, wodurch auch UHP geringerer Aktivität einsetzbar war. **45** wurde so nach der wässrigen Aufarbeitung, frei von Nebenprodukten, in 91% Ausbeute mit 85% *ee* erhalten (Tabelle 4, Eintrag 1). Unter diesen optimierten Reaktionsbedingungen gelang auch die Isolierung des durch die Umsetzung von Cyclohexenon (**7**) mit dem Alkenylzirkonocen **47** gebildeten Silylenolethers **88** in 83% Ausbeute mit 88% *ee* (Eintrag 2).

Tabelle 4: Optimiertes Verfahren zum oxidativen *in situ* Abbau von Cp₂Zr(SiMe₃)₂.



Edukt	Produkt	Ausbeute	<i>ee</i> ^a
46	45	91%	85%
7	88	83%	88%

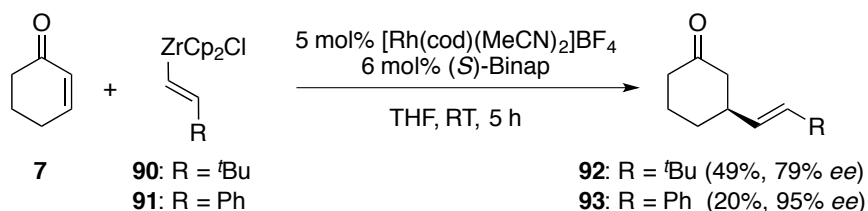
a: Per GC bestimmt.

Durch die detaillierte Untersuchung der relevanten Einzelschritte der Reaktion sowie der entstehenden Produkte und Nebenprodukte konnte so ein robustes Protokoll zur asymmetrischen Synthese der Silylenolether **45** und **88** in einem Eintopf-Verfahren entwickelt werden. Die Produkte wurden nach dem oxidativen Abbau des gebildeten Nebenprodukts als nahezu reine Verbindungen erhalten und bedurften keiner weiteren Aufreinigung, womit diese Methode einen effizienten und präparativ robusten Zugang zu den enantiomerenreinen 3-Alkenyl-substituierten cyclischen Silylenolethern darstellt.

I.5 Untersuchungen zur Addition weiterer Alkenylzirkonocene

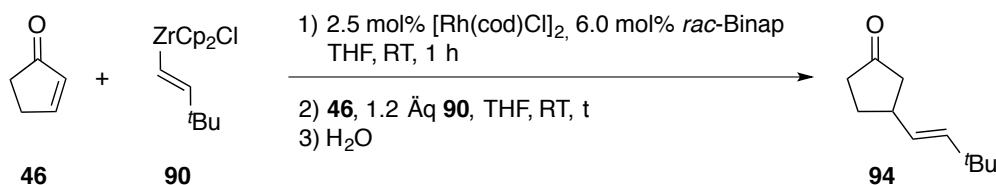
In der Publikation über die Entwicklung der Rh/Binap-katalysierten asymmetrischen 1,4-Addition von Alkenylzirkonocenen berichteten Oi *et al.* auch die 1,4-Addition von Phenyl- und *tert*-Butyl-substituierten Vinylnucleophilen an Cyclohexenon (**7**) in isolierten Ausbeuten von 20% respektive 49% (Schema 36). Hierbei blieb unerwähnt, ob die niedrigen Ausbeuten auf unvollständigen Umsatz oder die Bildung von Nebenprodukten zurückzuführen sind.

Im Fall der in den eigenen Arbeiten untersuchten Addition des Alkenylzirkonocens **47** verlief die Reaktion hochselektiv, so dass der Silylenolether **45** nach der Abtrennung von $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{SiMe}_3)_2$ rein erhalten wurde. Unselektivere Reaktionen würden eine zusätzliche Aufreinigung der labilen Silylenolether erfordern und wären daher synthetisch problematisch.



Schema 36: Addition Phenyl- und *tert*-Butyl-substituierter Vinylzirkonocene an **7** durch Oi *et al.*^[38]

Die Erweiterung der eigenen Methode auf die Addition verzweigter und funktionalisierter Alkenylzirkonocene mit silylierendem Abfangen des Zr-Enolats würde die Anwendungsmöglichkeiten erweitern. Basierend auf den Ergebnissen von Oi *et al.* wurde daher das Reaktionsverhalten entsprechender Alkenylzirkonocene in der Rh/Binap-katalysierten Addition untersucht. Da in den eigenen Arbeiten Cyclopentenon tendenziell eine höhere Reaktivität in der Addition von Alkenylzirkonocenen als Cyclohexenon aufwies, wurde zunächst die Addition des *tert*-Butyl-substituierten Vinylzirkonocens **90** per GC verfolgt, um die Reaktion zu vollständigem Umsatz zu führen.

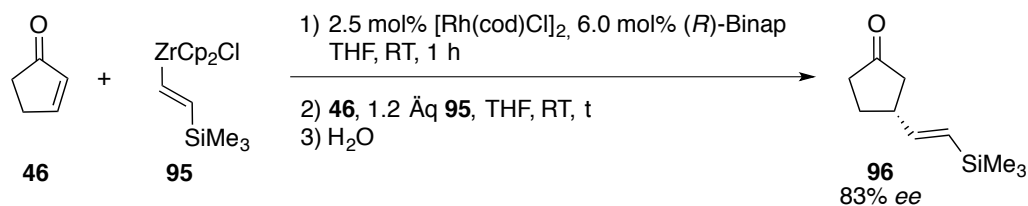
Tabelle 5: Addition der Alkenylzirkonocens **90** an Cyclopentenon unter GC-Kontrolle.


Eintrag	t	Umsatz ^a	Ausbeute ^a 94
1	1.5 h	57%	< 5%
2	20 h	76%	< 5%
3 ^b	27 h	86%	< 5%

a: Per GC bestimmt. b: Nach 20 h weitere 1.2 Äq **90** zugesetzt.

Bereits nach 90 min waren 57% des Startmaterials umgesetzt, wobei nur Spuren des Produkts **94** gebildet wurden. Über eine Reaktionszeit von 20 h stieg der Umsatz bis zur Stagnation bei 76% ohne weitere Produktbildung. Nach erneuter Zugabe von 1.2 Äquivalenten des Alkenylzirkonocens **90** fand binnen 7 h ein weiterer Umsatz auf 86% statt, der jedoch nur auf weitere Zersetzung des Startmaterials zurückging. Dies sind deutliche Hinweise auf eine rasche Inaktivierung des verwendeten Katalysatorsystems unter den Reaktionsbedingungen. Da bei Verwendung des Styryl-abgeleitete Alkenylzirkonocenchlorids nach den Ergebnissen von Oi *et al.* keine besseren Resultate zu erwarten waren, wurde auf die Umsetzung des Alkenylzirkonocens **91** mit Cyclopentenon verzichtet.

Ein sterisch ähnlich anspruchsvolles Alkenylzirkonocen wie **90** ist durch die Hydrozirkonierung von TMS-Acetylen zugänglich. Die Trimethylsilyl-Funktion bietet die Möglichkeit zur nachfolgenden weiteren Funktionalisierung und ist in sauren protischen Medien zudem effizient abspaltbar, so dass über die Addition von **95** auch die Addition einer maskierten Vinyl-Funktion möglich sein sollte.

Tabelle 6: Addition des SiMe₃-substituierten Alkenylzirkonocens **95** an Cyclopentenon unter GC-Kontrolle.


Eintrag	t	Umsatz ^a	Ausbeute ^a (<i>ee</i>) ^a
1	1 h	21%	3%
2	3 h	33%	7%
3	6 h	39%	11%
4	22 h	50%	16%
5	27 h	53%	16% (83% <i>ee</i>)

a: Per GC bestimmt.

In der Umsetzung von Cyclopentenon (**46**) mit dem Alkenylzirkonocen **95** wurde das Additionsprodukt über 22 h gebildet, womit hier das Katalysatorsystem offenbar länger aktiv blieb als bei den zuvor untersuchten Additionen von **90** an **46**. Bei einem Umsatz von 50% und einer Ausbeute an **96** von 16% wurde schließlich ein Plateau erreicht, der anschließend marginal steigende Umsatz war nur auf Zersetzung des Edukts zurückzuführen. Die erhaltenen 83% *ee* für die Addition an Cyclopentenon stehen dabei in Übereinstimmung zu den Ergebnissen von Oi *et al.*, die bei der Addition des linearen Alkenylzirkonocens **47** an Cyclohexenon 96% *ee* berichteten, während die Addition des *tert*-Butyl-substituierten Alkenylzirkonocens **90** unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen zu 79% *ee* und einer ebenfalls stark verringerten Reaktivität führte.

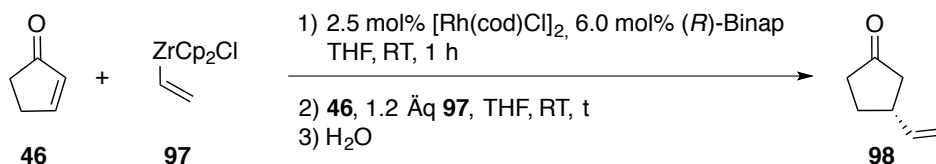
Für den schlechteren *ee*, der bei der Addition von **90** an **7** durch Oi *et al.* erhalten wurde, sind zwei wesentliche Ursachen denkbar. Zum würde eine niedrigere Reaktivität der Addition von **90** über den [Rh]-Komplex bei weiterhin vorhandener Hintergrundreaktivität das beobachtete Ergebnis erklären. Zum anderen könnten sterisch anspruchsvolle Substituenten am eingesetzten Vinylzirkonocen die effektive Differenzierung beider Halbräume des Substrats durch den Binap-Liganden (**37**) verschlechtern. Die direkte Übertragung einer Vinyl-Funktion durch Addition von Vinylzirkonocen (**97**) würde dann, durch den geringen sterischen Anspruch des Nucleophils, sterische Einflüsse des Substrats auf die Stereoselektivität der

Reaktion minimieren. Im Fall einer zu vernachlässigenden Hintergrundreaktivität würde die Stereoselektivität in dieser Umsetzung damit einen guten Hinweis auf die intrinsische Limitierung der Stereoselektivität des verwendeten Rh/Binap-Katalysatorsystems in der Addition von Alkenylzirkonocenen an Cyclopentenon (**46**) geben.

In der Literatur sind drei Beispiele zur asymmetrischen konjugierten Addition einer Vinyl-Funktion an Cyclohexenon (**7**) bekannt. Die Reaktionen verlaufen dabei entweder über die Umsetzung von Vinylsilanen in einer Rh-katalysierten Reaktion, in der Binap^[62] bzw. ein chiraler Dien-Ligand^[63] genutzt wurde, oder durch die Rh/Phosphoramidit-katalysierte Umsetzung mit Vinyltrifluoroborat^[64]. Das Produkt wird in moderaten bis guten Ausbeuten und sehr guten 94-96% *ee* erhalten. Asymmetrische Additionen einer Vinyl-Gruppe an Cyclopentenon (**46**) sind hingegen in der Literatur nicht dokumentiert.

Das zur Addition an **46** genutzte Vinylzirkonocen (**97**) wurde nach einer Methode von ERKER *et al.*^[65] durch Hydrozirkonierung von Acetylen in Toluol und anschließendes Entfernen des Lösungsmittels in einer Ausbeute von 76% dargestellt und unter den zuvor optimierten Reaktionsbedingungen mit dem Enon **46** umgesetzt.

Tabelle 7: Addition des Vinylzirkonocens **97** an Cyclopentenon (**46**) unter GC-Kontrolle.



Eintrag	t	Umsatz ^a	<i>ee</i> ^a
1	1 h	8%	92%
2 ^b	1 h	12%	n.b.
3 ^c	15 min	13%	--/-
4 ^d	15 min	11%	--/-

a: Mittels GC bestimmt. b: **97** als Lösung in THF zugesetzt. c: 3.0 Äq **97** eingesetzt. d: Reaktion ohne Binap.

In der Umsetzung von **97** mit Cyclopentenon wurde nach 1 h ein Umsatz von 8% erzielt. Dieser stieg innerhalb der auf 16 h verlängerten Reaktionslaufzeit auf 21%, was jedoch zu keiner weiteren Produktbildung führte. Der sehr hohe erhaltene *ee* von 91% weist aber auf eine sehr selektive Bildung von **98** hin (Tabelle 7, Eintrag 1).

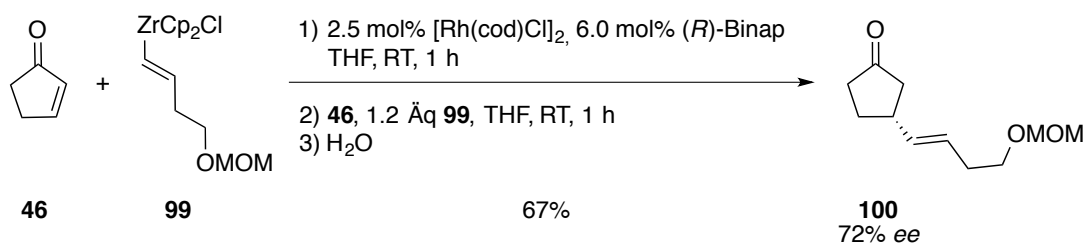
Die Isolierung von Alkenylzirkonocenen ist wegen der extrem leichten Hydrolyse der Verbindung präparativ schwierig.^[65] Eine partielle Hydrolyse würde auch die geringe Ausbeute erklären, daher wurde **97** in einer modifizierten Variante durch Hydrozirkonierung von Acetylen in THF dargestellt und direkt als Lösung in zwei parallel durchgeführten Reaktionen eingesetzt um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten (Einträge 2,3). Innerhalb von 1 h wurde mit 1.2 Äquivalenten **97** ein Umsatz von 12% erzielt, der auch nach 5 h nahezu konstant blieb. Die Umsetzung mit 3.0 Äquivalenten **97** führte bereits nach 15 min zu einem Umsatz von 13%, der ebenfalls in der Folge nahezu konstant blieb, die Zielverbindung **98** wurde jedoch nicht gebildet. Ein ähnliches Ergebnis wurde für die Umsetzung von Cyclopentenon mit 1.2 Äquivalenten **97** mit $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ erhalten, das zur Untersuchung der Reaktivität von Dien-Liganden in dieser Reaktion diente. Der Umsatz erreichte innerhalb von 15 min 11% und stagnierte anschließend über die Reaktionsdauer von 5 h auf diesem Niveau. Auch hier wurde aber kein Produkt **98** gebildet (Eintrag 4). Damit konnte die bereits zuvor anhand des Beispiels der Addition von **47** an Cyclopentenon (**46**) beobachtete geringere Reaktivität der Dien-Liganden auch hier bestätigt werden.

Mit den erhaltenen Ergebnisse konnte auch gezeigt werden, dass die Addition in Allylstellung verzweigter Alkenylzirkonocene wie **90** an Cyclopentenon zu einer erheblich gehemmten Reaktivität und zu Einbußen in der Enantioselektivität der Reaktion führt. Das Vinylzirkonocen **97** hingegen konnte zwar mit einem *ee* von 91% hochselektiv an Cyclopentenon addiert werden, die niedrige Reaktivität des Zirkonocens **97** steht aber einer präparativen Anwendung entgegen.

Aus den eigenen Ergebnissen zur Addition unterschiedlicher Alkenylzirkonocene an Cyclopentenon sowie den von Oi *et al.* berichteten Ergebnissen zu analogen Reaktionen an Cyclohexenon (**7**) lässt sich damit der Trend ableiten, dass sich vor allem lineare Alkenylzirkonocene zur Rh/Binap-katalysierten Addition an Cycloalkenone eignen.

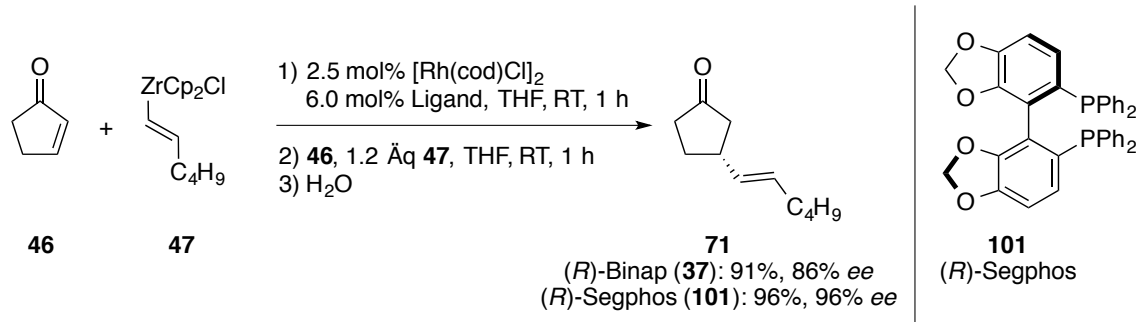
Die von NICOLAOU *et al.* publizierte Addition eines Alkenylzirkonocens mit einer TBS-geschützten primären Hydroxyfunktion (*vide infra*, Schema 22) stellt das zuvor einzige Beispiel einer Rh/Binap-katalysierten Übertragung eines funktionalisierten Zr-Nucleophils an Cycloalkenone dar. Das Produkt wurde mit der gleichen Enantioselektivität wie in der analogen Addition des linearen, unsubstituierten Alkenylzirkonocens gebildet. Dies deutet darauf hin, dass der Abstand von vier CH₂-Gruppen zwischen der sterisch anspruchsvollen TBS-Funktionalität und dem aktiven Zentrum des Katalysators ausreicht, um die

Stereoselektivität der Reaktion nicht negativ zu beeinflussen. Gleichzeitig wird der Sauerstoff durch die TBS-Gruppe sterisch abgeschirmt, so dass koordinative Effekte vermieden werden. In den eigenen Arbeiten wurde Methoxymethyl(MOM)-geschütztes But-3-in-1-ol als Alkin zum Aufbau eines linearen und funktionalisierten Alkenylzirkonocens genutzt, mit dem die Toleranz gegenüber Acetalen in der Rh/Binap-katalysierten Addition untersucht werden konnte. Die Umsetzung mit Cyclopentenon (**46**) führte ohne weitere Optimierungen innerhalb der Reaktionszeit von 1 h zu vollständigem Umsatz. Nach der Aufreinigung an Silica konnte das Keton **100** in 67% Ausbeute mit 72% *ee* isoliert werden (Schema 37). Durch die gute Reaktivität und Selektivität war diese Umsetzung damit auch geeignet, um das in der 1,4-Addition gebildete Zr-Enolat in den Silylenolether zu überführen und diesen zu isolieren.



Schema 37: Addition der funktionalisierten Zirkonocens **99** an Cyclopentenon (**46**).

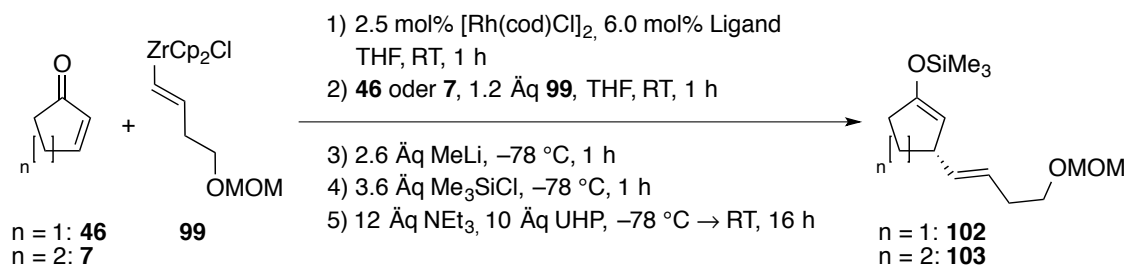
PFAFF untersuchte im Rahmen seiner Masterarbeit in der Arbeitsgruppe VON ZEJSCHWITZ den Einfluss verschiedener chiraler Phosphin-Liganden auf Ausbeute und Enantioselektivität der Rh-katalysierten Addition von Hex-1*E*-enylzirkonocen (**47**) an Cyclopentenon. Dabei konnte er zeigen, dass bei Verwendung von (*R*)-Segphos (**101**) der *ee* des erhaltenen Produkts auf 96% gesteigert werden konnte, zudem wurde es in einer leicht erhöhten Ausbeute von 96% erhalten. Damit wurde an Cyclopentenon erstmals ein *ee* auf dem Niveau analoger Additionen an Cyclohexenon (**7**) erreicht (Schema 38).^[43,66] Die Steigerung der Enantioselektivität bei Verwendung des Liganden **101** konnte jedoch nicht auf die Addition von **47** an Cyclohexenon (**7**) übertragen werden, in diesem Fall wurde mit (*R*)-Segphos ein etwas geringerer *ee* von 95% erzielt.



Schema 38: Untersuchung des Einflusses der Phosphin-Liganden **37** und **101** auf die Enantioselektivität der 1,4-Addition an Cyclopentenon (**46**) durch PFAFF.^[43,66]

Nach der Transformation des Zr-Enolats der 1,4-Addition in den Silylenolether unter den zuvor entwickelten Bedingungen konnte der Silylenolether **102** in den eigenen Arbeiten in 75% Ausbeute mit einem *ee* von 95% isoliert werden (Tabelle 8). Unter den gleichen Reaktionsbedingungen, jedoch mit (*R*)-Binap, gelang auch die Synthese des entsprechenden sechsgliedrigen Silylenolethers **103** durch Addition an Cyclohexenon in einer Ausbeute von 81% und 96% *ee*.

Tabelle 8: Synthese der funktionalisierten Silylenolether **102** und **103**.



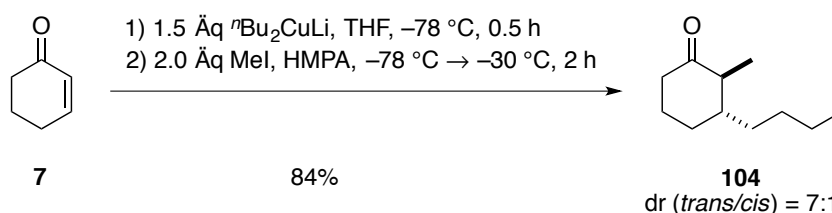
	Edukt	Produkt	Ligand	Ausbeute	<i>ee</i> ^a
<i>n</i> = 1	46	102	(<i>R</i>)-Segphos	75%	95%
<i>n</i> = 2	7	103	(<i>R</i>)-Binap	81%	96%

a: Per GC nach Hydrolyse zum Keton bestimmt.

Die beobachtete Enantioselektivität entspricht dabei den Ergebnissen von Oi *et al.* für die Addition eines Hexenylrests an Cyclohexenon (**7**) und zeigt, dass die über das Alkenylzirkonocen **99** eingeführte Funktionalität weder Reaktivität noch Stereoselektivität negativ beeinflusst.

Die in der Rh/Binap-katalysierten 1,4-Addition erhaltenen Zr-Enolate können durch Umsetzung mit MeLi in die entsprechenden Li-Enolate überführt werden, was in den zuvor durchgeführten mechanistischen Untersuchungen am Modells substrat **78a/b** und anhand des aus der 1,4-Addition gebildeten Zr-Enolats **73/85** belegt werden konnte. Dies bietet einen Anknüpfungspunkt, um die 1,4-Addition mit einer anschließenden α -Alkylierung zu kombinieren. Damit wären enantiomerenangereicherte 2,3-disubstituierte Cycloalkanone einstufig durch Umsetzung der entsprechenden Cycloalkanone zugänglich.

Diese Synthesestrategie wurde racemisch bereits in den 1970er und 1980er Jahren für synthetische Zugänge zu Prostaglandinen und verwandten Systemen genutzt, bei denen das Li-Enolat einer Cu-katalysierten 1,4-Addition auf diese Weise α -funktionalisiert wurde.^[67]

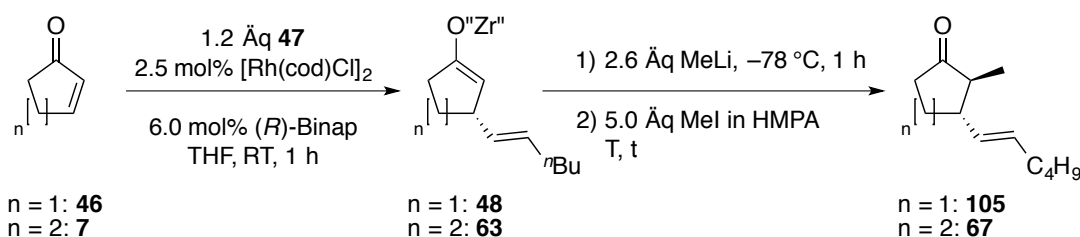


Schema 39: α -Alkylierung des Li-Enolats aus der $n\text{Bu}_2\text{CuLi}$ -Addition an **7** durch POSNER *et al.*^[68]

Bei Reaktionen dieser Art ist häufig als Nebenreaktion die Bildung des α' -Alkylierungsprodukts sowie eine zweifache Alkylierung zu beobachten. Unter für das jeweilige Substrat optimierten Reaktionsbedingungen sind diese jedoch weitgehend unterdrückbar. POSNER *et al.* setzten das Enolat aus der Addition von $n\text{Bu}_2\text{CuLi}$ an Cyclohexenon in THF bei -30°C mit 2.0 Äquivalenten MeI, gelöst in HMPA, um und konnten so das mono-alkylierte Produkt **104** in 84% Ausbeute erhalten (Schema 39).^[68]

In Anlehnung an die Bedingungen von POSNER *et al.* wurde die α -Alkylierung ausgehend von den nach der 1,4-Addition vorliegenden Zr-Enolaten **48** und **105** untersucht. Die direkte Alkylierung von **105** würde einstufig zum Synthons **67** führen, dessen Synthese bereits VRIELYNCK und DE CLERQC über mehrere Stufen aus **105** durchgeführt haben.

Die Zr-Enolate wurden zunächst bei -78°C mit 2.6 Äquivalenten MeLi in das entsprechende Li-Enolat überführt, anschließend wurden 5.0 Äquivalente MeI als Lösung in HMPA zuge tropft und die Lösung langsam auf RT erwärmt.

Tabelle 9: Versuche zur α -Alkylierung der Zr-Enolate **48** und **63** über das entsprechende Li-Enolat.


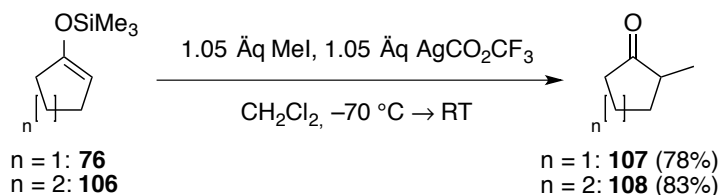
Eintrag	Edukt	T	t	Ergebnis
1	46	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 10 min \rightarrow $0\text{ }^{\circ}\text{C}$	14 h	keine Bildung von 105
2	7	$-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$	18 h	Nachweis geringer Mengen 67 per GC/MS

In der Umsetzung des Zr-Enolats **48** war 10 Minuten nach der Zugabe von MeI noch kein Umsatz mittels DC detektierbar, weshalb die Reaktion auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und bei dieser Temperatur für 14 h weiter geführt wurde. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt enthielt mehrere nicht charakterisierbare Abbauprodukte sowie das protonierte 1,4-Additionsprodukt als Minderkomponente. Per GC/MS konnte keine Bildung des Zielprodukts **105** nachgewiesen werden (Tabelle 9, Eintrag 1).

Von Cyclopentenon (**46**) abgeleiteten Enolate weisen eine hohe Tendenz zur Bildung der mehrfach alkylierten Produkte auf. In der α -Alkylierung von Enolaten gelten sie daher als problematischer als die entsprechenden von Cyclohexenon (**7**) abgeleiteten Enolate. Daher wurde die Reaktion ebenfalls ausgehend vom sechsgliedrigen Zr-Enolat **63** untersucht. Nach der Zugabe von MeI wurde die Reaktion langsam über Nacht auf RT erwärmt und die Reaktionsdauer auf 18 h verlängert. Aus dem Rohprodukt konnten per GC/MS sowohl das mono- als auch das di-alkylierte Produkt, jeweils in geringen Anteilen, nachgewiesen werden, die Hauptkomponente bildete jedoch das Hydrolyseprodukt des Enolats **63**. Nach dem Versuch der Aufreinigung per Säulenchromatographie über Silica konnte keine **67** enthaltende Fraktion isoliert werden.

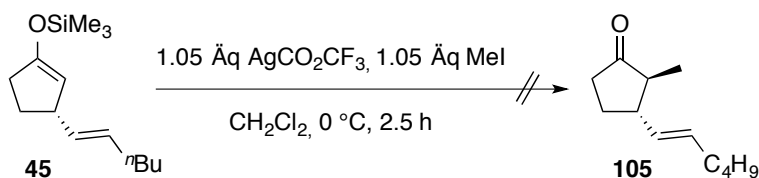
Ein potentieller Grund für die gehemmte Reaktivität der beiden Li-Enolate in dieser Umsetzung könnte die mögliche Bildung eines dativen Komplexes aus dem Li-Enolat mit Cp_2ZrMe_2 sein (vgl. Kapitel C.I.3., Abbildung 2), das bei der Lithiierung des Zr-Enolats gebildet wird. Hierfür haben sich in der mechanistischen Untersuchung der Bildung des Li-Enolats Hinweise ergeben, die jedoch nicht als ausgekoppelte Fragestellung weiter untersucht wurden.

Weitere Arbeiten zur α -Alkylierung wurden daher basierend auf der Umsetzung der zuvor isolierten Silylenolether durchgeführt. Eine Methode, die die direkte Umsetzung von cyclischen Silylenolethern mit Alkyljodiden in hohen Ausbeuten beschreibt, wurde 1992 von JEFFORD *et al.* publiziert (Schema 40).^[69]



Schema 40: α -Alkylierung mit AgCO_2CF_3 durch JEFFORD *et al.*^[69]

Den Autoren nach wird das Alkyljodid dabei durch zugesetztes AgCO_2CF_3 komplexiert und hierbei so stark aktiviert, dass die Alkylierung von Silylenolethern binnen 10 min bei RT abgeschlossen ist. Mit der Methode konnte neben den fünf- und sechsgliedrigen cyclischen Silylenolethern **76** und **106** in einem Beispiel auch ein acyclisches und sterisch anspruchsvolleres Substrat in deutlich schlechterer Ausbeute alkyliert werden. In der Umsetzung der sterisch anspruchsvolleren TBS-Enolether war dabei aber bereits eine deutlich verringerte Reaktivität festzustellen.

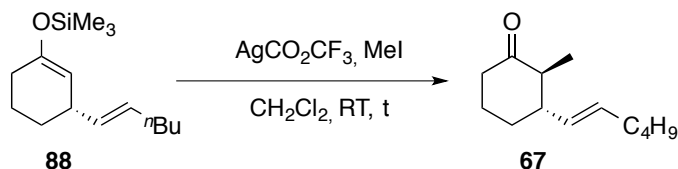


Schema 41: Versuch der α -Alkylierung des Silylenolethers **45** mit AgCO_2CF_3 und MeI.

Die Umsetzung des aus der Rh/Binap-katalysierten Reaktion erhaltenen Silylenolethers **45** mit AgCO_2CF_3 und MeI wurde unter den von JEFFORD *et al.* beschriebenen Bedingungen durchgeführt, trotz einer auf 2.5 h verlängerten Reaktionslaufzeit wurde hier aber kein Zielprodukt gebildet und nur das hydrolysierte Startmaterial erhalten (Schema 41). Die Umsetzung des sechsgliedrigen Silylenolethers **88** führte hingegen zu besseren Ergebnissen (Tabelle 10). Innerhalb von 20 min bei RT wurde vollständiger Umsatz per DC festgestellt und die Zielverbindung **67** konnte nach Säulenchromatographie über Silica in 23% Ausbeute mit einem dr (*trans/cis*) von 7:1 erhalten werden. Die Reaktion daraufhin wurde mit einem größeren Überschuss der Reaktanden wiederholt. Dabei wurde die Ausbeute leicht auf 27%

verbessert und **67** mit einem dr von 6:1 erhalten. Zusätzlich konnten 73% des hydrolysierten Startmaterials reisoliert werden, womit die Bildung signifikanter Mengen weiterer Nebenprodukte ausgeschlossen werden kann.

Tabelle 10: α - Alkylierung des Silylenolethers **88** mit AgCO_2CF_3 und MeI.



Äq. AgO_2CCF_3 / MeI	t	Ausbeute	dr (<i>trans/cis</i>) ^a
1.12 / 1.12	20 min	23%	7:1
1.20 / 2.00	2.5 h	27% ^b	6:1

a: Der dr wurde wegen im ^1H NMR auftretender Signalüberlagerung erst nach der Aufreinigung bestimmt. b: 73% hydrolysiertes Startmaterial reisoliert.

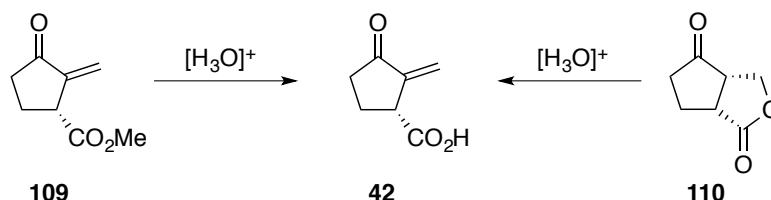
Der geringe Einfluss eines Überschusses der Reaktanden auf die Ausbeute der Reaktion steht dabei in Einklang zu den Ergebnissen von JEFFORD *et al.* Dort wurden aus der Umsetzung sterisch anspruchsvollerer Enolether signifikant schlechtere Ausbeuten erhalten. Dies könnte demnach auch ursächlich für die beobachtete geringe Reaktivität der 3-substituierten Silylenolether sein. Da von JEFFORD *et al.* jedoch keine 3-substituierten, zu **45** oder **88** analogen, Silylenolether untersucht werden, ist ein direkter Vergleich nicht möglich.

II. Enantioselektive formale Totalsynthese von (R)-Sarkomycin

Teile dieses Kapitels wurden bereits vorab publiziert: J. Westmeier, S. Kress, C. Pfaff, P. von Zezschwitz, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10718-10723.^[70]

II.1 Stand der Forschung

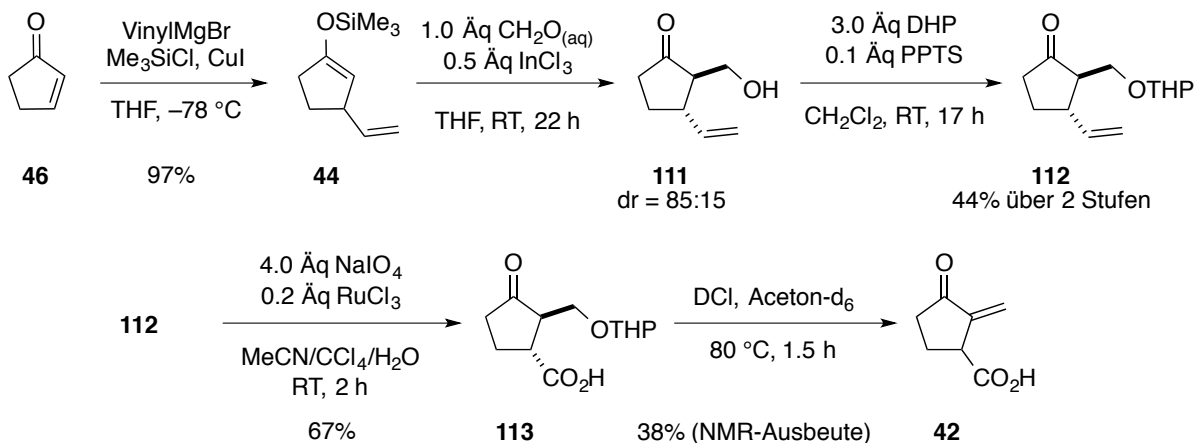
Nach der Isolierung von Sarkomycin (**42**) im Jahr 1953 durch UMEZAWA *et al.*^[33] entwickelte sich schnell ein signifikantes Interesse an **42**, da die Substanz eine starke Aktivität gegen einzelne Krebszelllinien zeigte. In der Folge wurde **42** in den 1950er und 1960er Jahren in den USA in klinischen Studien untersucht^[71] und in Japan bereits therapeutisch eingesetzt.^[72] Obwohl der Naturstoff nur ein einziges Stereozentrum aufweist, gelang die korrekte Bestimmung des (R)-Sarkomycin erst 1967 durch HILL *et al.*^[73] Ein Grund hierfür ist die ausgesprochen hohe Empfindlichkeit gegenüber Säuren und Basen und die rasche Bildung von Dimeren und Polymeren von **42**.^[34] Daraus resultiert eine kurze Haltbarkeit von Sarkomycin-Proben, die der Substanz, in Anspielung auf die wenig komplex erscheinende Struktur, den Beinamen „Das Trügerische“ eingebracht haben.^[74-78] Die meisten Synthesen wurden daher racemisch und als formale Totalsynthesen zu Cyclosarkomycin (**110**)^[79,80] oder Sarkomycin-Estern^[81-83] wie **109** durchgeführt, die wiederum in den bekannten Totalsynthesen als direkter Vorläufer von **42** dienen (Schema 42). Die Bildung von **42** ist zudem als problematisch bekannt, da Weiter- und Nebenreaktionen die Ausbeute verringern. Als beste Ergebnisse wurden ausgehend von Cyclosarkomycin (**110**) durch MARX *et al.* 43% Ausbeute berichtet,^[76] die Hydrolyse des Esters **109** gelang THEBTARANONTH *et al.* mit 33%.^[74]



Schema 42: Bevorzugte Synthesevorläufer von Sarkomycin (**42**) in der Literatur.

Asymmetrische Zugänge zu Vorläufern von **42** wurden bislang über drei unterschiedliche synthetische Ansätze verfolgt: Die (kinetische) Racematspaltung,^[78,79,81] eine *ex chiral pool* Synthese^[84] und über die Verwendung chiraler Auxiliare.^[83,85] Diese Methoden weisen jedoch

individuell ausgeprägte synthetische Nachteile auf. Während bei der erstgenannten Methode die Hälfte des eingesetzten Materials auf der Stufe der Racematspaltung verworfen wird, benötigen die beiden letztgenannten Methoden stöchiometrische Mengen enantiomerenreinen Ausgangsmaterials, respektive stöchiometrische Mengen eines enantiomerenreinen Auxiliars.



Schema 43: Übersicht der in der eigenen Diplomarbeit entwickelten Totalsynthese von (±)-Sarkomycin.

In der eigenen Diplomarbeit wurde die von KREß begonnene racemische Totalsynthese von (±)-Sarkomycin weiterentwickelt und weitgehend abgeschlossen (Schema 43).^[35] Als Ausgangspunkt diente der aus Cyclopentanon zugängliche Silylenolether **44**, der zuvor von SIEWERT in der Totalsynthese der Spirodionsäure (**41**) genutzt worden war. Um im Bedarfsfall eine ¹³C-Markierung auf der Stufe der Hydroxymethylierung effizient zu ermöglichen, wurde die Aldoladdition auf eine möglichst geringe Menge des eingesetzten Formaldehyds optimiert. **44** konnte so unter diesen Bedingungen mit 0.50 Äquivalenten InCl₃ und nur 1.0 Äquivalenten wässriger Formaldehydlösung in einer Mukaiyama-Aldoladdition umgesetzt und nach Derivatisierung in den THP-Ether **112** in 44% Ausbeute erhalten werden. Der oxidative Abbau der Vinyl-Funktion zur Carboxyl-Funktion führte in 67% Ausbeute zu **113**, dem direkten Vorläufer von Sarkomycin (**42**). Den Abschluss der Diplomarbeit stellte die Bildung von **42** durch Hydrolyse des Acetals und nachfolgende Eliminierung von Wasser dar. Diese wurde, katalysiert durch 0.03 M DCl in Aceton-d₆, in kontinuierlichen NMR-Messungen untersucht und daraus eine maximale Ausbeute von 38% bestimmt. Versuche, die Zielverbindung zu isolieren, waren jedoch nicht erfolgreich.

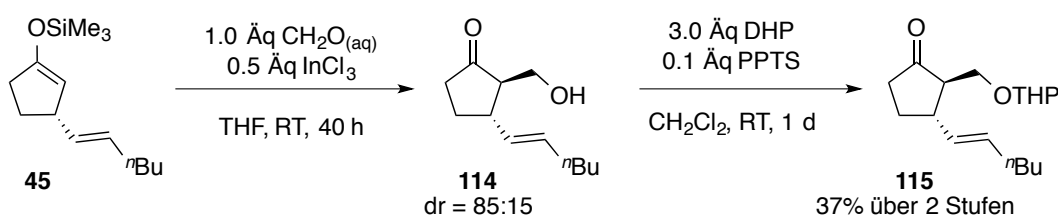
Analog zu den Überlegungen SIEWERTs für eine mögliche asymmetrische Totalsynthese der Spirodionsäure (**41**) sollte auch der Ausgangspunkt der asymmetrischen Totalsynthese von

(*R*)-Sarkomycin die Rh/Binap-katalysierte asymmetrische 1,4-Addition von Hex-1*E*-enyl-zirkonocen an Cyclopentenon (**46**) sein. Die weitere Totalsynthese sollte dann an die entwickelte racemische Totalsynthese angelehnt werden.

II.2 Optimierung der Synthese eines direkten Vorläufers zur Bildung von (*R*)-Sarkomycin

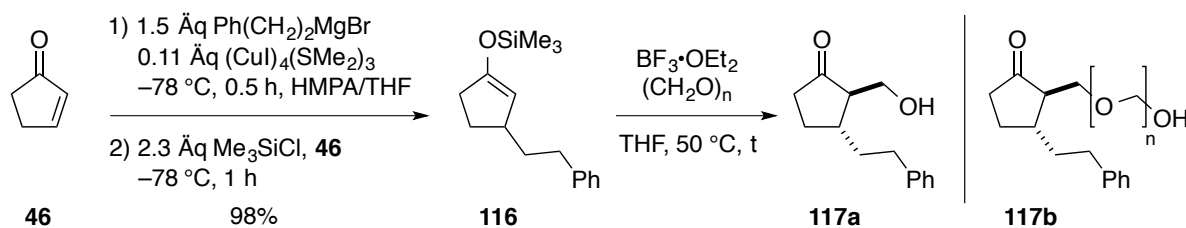
Die Mukaiyama-Aldoladdition an den in 91% Ausbeute mit 86% *ee* zugänglichen Silylenolether **45** konnte in Anlehnung an die Methode durchgeführt werden, die für die racemische Totalsynthese entwickelt wurde. **114** wurde dabei mit der gleichen Diastereoselektivität gebildet, die auch in der Umsetzung von **44** zu **111** beobachtet wurde.

Der enantioselektiv an **45** addierte Hexenyl-Rest führte aber zu einer verringerten Reaktivität in der Aldoladdition, so dass die Reaktionslaufzeit auf 40 h verlängert werden musste, um vollständigen Umsatz zu **114** zu erzielen. Das begünstigte dabei jedoch die zu erwartende parallel auftretende partielle Hydrolyse des Silylenolethers, die unter den Reaktionsbedingungen nicht vollständig unterdrückt werden konnte. Da sich **114**, ebenso wie bereits der Alkohol **111**, als nicht stabil gegenüber der Säulenchromatographie über Silica erwies, wurde die Derivatisierung zum THP-Ether **115** ohne vorhergehende Aufreinigung direkt angeschlossen und dieser in einer Ausbeute von 37% über zwei Stufen erhalten (Schema 44).



Schema 44: Synthese des THP-Ethers **115** auf Basis der zuvor entwickelten Totalsynthese.

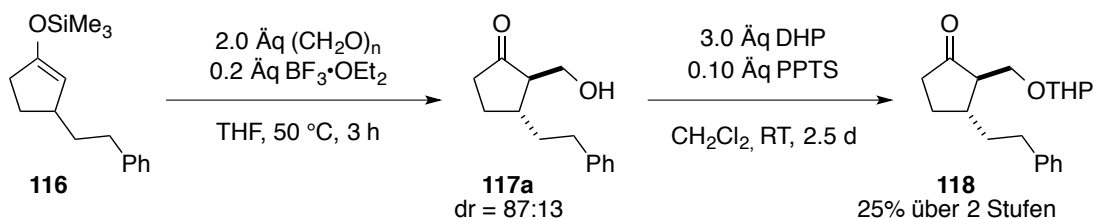
Alternativ wurde die Mukaiyama-Aldoladdition mit *in situ* depolymerisiertem Paraformaldehyd untersucht. Hierzu wurde zunächst der Silylenolether **116** als Modellsubstrat mit sterisch anspruchsvoller Seitenkette durch die Cu-katalysierte 1,4-Addition eines Normant-Cuprats an Cyclopentenon (**46**) dargestellt. Als Lewis-Säure, die die Depolymerisation begünstigen und die Aldoladdition katalysieren sollte, wurde Bortrifluorid-Etherat genutzt und der Einfluss der Reaktionsparameter auf die Produktbildung untersucht (Tabelle 11).

Tabelle 11: Mukaiyama-Aldoladdition an **116** mit *in situ* depolymerisiertem Paraformaldehyd.


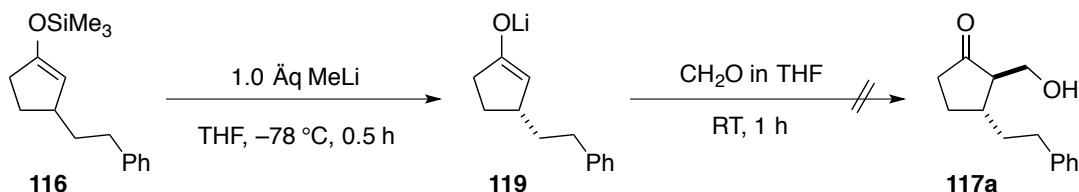
Eintrag	Äq $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$	Äq $(\text{CH}_2\text{O})_n$	t	Umsatz	Ausbeute ^a 117
1	0.05	1.1	3 h	40%	19%
2	0.1	1.1	3 h	55%	22%
3	0.2	1.1	3 h	85%	45%
4	0.2	1.1	5 h	77%	25%
5	0.2	2.0	3 h	92%	45%
6	0.2	5.0	3 h	quant.	70% ^b

a: Aus dem ^1H NMR des Rohprodukts bestimmt. b: Überwiegend Mehrfachaddition von CH_2O .

Als Ausgangspunkt diente die Umsetzung von **116** mit einem leichten Überschuss von 1.1 Äquivalenten Paraformaldehyd und 0.05 Äquivalenten $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ als Lewis-Säure. Aus dem ^1H NMR des Rohprodukts wurde nach einer Reaktionsdauer von 3 h eine Ausbeute von 19% bestimmt. Diese konnte bei Verwendung von 0.2 Äquivalenten $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ auf 45% gesteigert werden (Einträge 1-3). Nach einer auf 5 h verlängerten Reaktionslaufzeit wurde mit einer Ausbeute von 25% ein schlechteres Ergebnis erhalten, wobei im Vergleich zu Eintrag 3 deutlich mehr hydrolysiertes Startmaterial erhalten wurde. Das ist ein Hinweis darauf, dass sich bei längeren Reaktionslaufzeiten eine auftretende Retro-Aldoladdition negativ auf die Ausbeute auswirkt (Eintrag 4). Das beste Ergebnis mit einer Ausbeute von 45% bei 92% Umsatz wurde mit 2.0 Äquivalenten Paraformaldehyd erhalten (Eintrag 5), wohingegen eine weitere Erhöhung auf 5.0 Äquivalente nur zur überwiegenden Bildung der Mehrfachadditionsprodukte **117b** führte, in denen in der Aldoladdition ein Oligo-Acetal gebildet wurde (Eintrag 6).


 Schema 45: Mukaiyama-Aldoladdition am Modellsubstrat **117** mit nachfolgender Derivatisierung zu **118**.

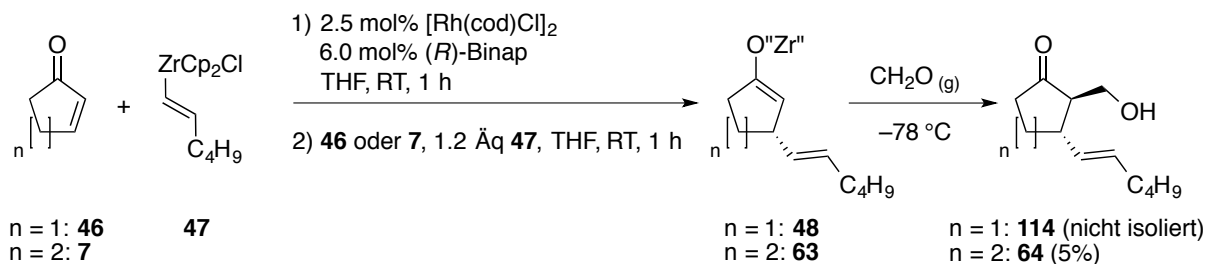
Nach der Derivatisierung des unter den Bedingungen von Eintrag 5 dargestellten Alkohols **117a** wurde der THP-Ether **118** in niedrigen 25% Ausbeute isoliert (Schema 45). Damit stellt dieser Reaktionspfad keine synthetisch sinnvolle Alternative zur mit InCl_3 katalysierten Mukaiyama-Aldoladdition dar, in der 37% über beide Stufen erhalten wurden, und wurde daher nicht weiter verfolgt. Um eine thermische Belastung, und damit die Gefahr einer Retro-Aldoladdition, zu vermeiden, wurde eine alternative Synthesestrategie über die Umsetzung des Li-Enolats **119** mit monomerem Formaldehyd untersucht. Hierzu wurde Paraformaldehyd nach einer Methode von SCHLOSSER und COFFINET^[86] depolymerisiert und als Azeotrop mit THF auf das auf -78°C gekühlte Li-Enolat **119** destilliert (Schema 46). Nach der Aufarbeitung wurde jedoch nur hydrolysiertes Startmaterial erhalten.


 Schema 46: Umsetzung des Li-Enolats **120** mit frisch präpariertem Formaldehyd.

Eine ähnliche Strategie, in der das aus der Rh/Binap-katalysierten asymmetrischen 1,4-Addition eines Alkenylzirkonocens an Cyclohexenon (**7**) erhaltene Zr-Enolat mit frisch depolymerisiertem Formaldehyd umgesetzt wurde, wurde 2007 von VRIELYNCK und DE CLERCQ beschrieben.^[48] Im Unterschied zur Methode nach SCHLOSSER und COFFINET wird hier Paraformaldehyd in Substanz thermisch depolymerisiert und in die das Zr-Enolat enthaltende Lösung eingeleitet.

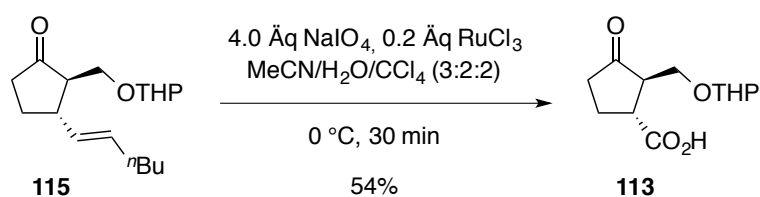
Zur Untersuchung wurde das Zr-Enolat **48** bei -78°C durch Einleiten von gasförmigem Formaldehyd umgesetzt und die Reaktion nach 5 min aufgearbeitet. Das dabei erhaltene Rohprodukt enthielt jedoch nur geringe Anteile der Zielverbindung **114** neben mehreren nicht charakterisierbaren Reaktionsprodukten. In ihren Arbeiten haben VRIELYNCK und DE CLERCQ

die Umsetzung nur für das sechsgliedrige Zr-Enolat **63** beschrieben, weshalb diese Reaktion zum Vergleich mit dem zuvor erhaltenen Ergebnis ebenfalls durchgeführt wurde. Der Versuch der Reproduktion war aber auch hier mit einer isolierten Ausbeute der Zielverbindung **64** von 5% nicht zufriedenstellend (Schema 47).



Schema 47: Umsetzung der Zr-Enolate **48** und **63** mit gasförmigem Formaldehyd.

Die mangelnde Reproduzierbarkeit der Literaturergebnisse ist vor allem auf präparative Unzulänglichkeiten der Methode zurückzuführen. Das Einleiten eines heißen Gasstroms in die auf -78 °C gekühlte Reaktionslösung führt, gerade bei kleinen Ansatzgrößen, zu einer raschen Temperaturerhöhung, die durch äußere Kühlung nur bedingt reduziert werden kann. Zudem bilden sich rasch Agglomerate des wieder polymerisierenden Formaldehyds, die eine Durchmischung der Reaktionslösung verhindern. Damit bietet diese Methode keine sinnvoll anwendbare Alternative zur Mukaiyama-Aldoladdition in der untersuchten Synthesesequenz und wurde nicht weiter bearbeitet.



Schema 48: Oxidativer Abbau des Hexenyl-Restes zur Carbonsäure.

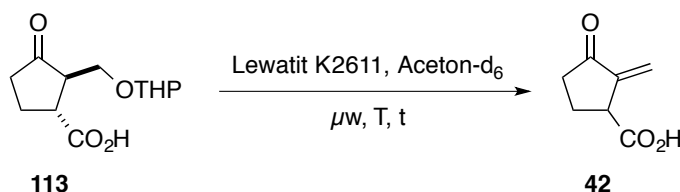
Ausgehend vom THP-geschützten Alkohol **115** gelang der oxidative Abbau der Hexenyl-Funktion zu **113** über die Sharpless-Variante der Von Rudloff-Oxidation mit $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$ ^[87] in einer Ausbeute von 54%. Während die Oxidation des racemischen Sarkomycin-Vorläufers **112** bei RT und mit einer auf zwei Portionen aufgeteilten NaIO_4 -Zugabe durchgeführt wurde, konnten hier durch die auf 0 °C abgesenkte Reaktionstemperatur die benötigten 4.0 Äquivalente NaIO_4 in einem Schritt zugegeben und die Reaktionslaufzeit gleichzeitig auf 30 min verkürzt werden (Schema 48).

II.3 Bildung von Sarkomycin unter Mikrowellen-Reaktionsbedingungen und nachfolgende Derivatisierungen

In der eigenen Diplomarbeit wurde Bildung von **42** unter sauren Bedingungen in Aceton beschrieben. Diese Ergebnisse bildeten damit den Ausgangspunkt für die weitere Optimierung der Umsetzung zu **42**. Aufgrund des einfacheren synthetischen Zugangs wurden die Arbeiten dabei zunächst mit racemischem Material durchgeführt.

Im Hinblick auf mögliche Derivatisierungen der Zielverbindung ohne vorherige Aufarbeitung wurde der saure Ionentauscher Lewatit K2611 als an eine stationäre Phase gebundene Sulfonsäure genutzt, die nach Reaktionsende durch Dekantieren der Reaktionslösung einfach abgetrennt werden kann. Die Umsetzungen wurden als NMR-Experimente konzipiert und die Ausbeute anhand eines internen Standards bestimmt. Die erste Umsetzung wurde dabei in Anlehnung an die in der Diplomarbeit entwickelten Bedingungen, jedoch mit dem Ionentauscher anstelle von HCl, durchgeführt. In Aceton-d₆ bei 45 °C wurde nach einer Reaktionslaufzeit von 24 h die Zielverbindung **42** in einer Ausbeute von 58% erhalten (Tabelle 12, Eintrag 1).

Tabelle 12: Optimierung der Bildung von Sarkomycin aus dem Vorläufer **113**.



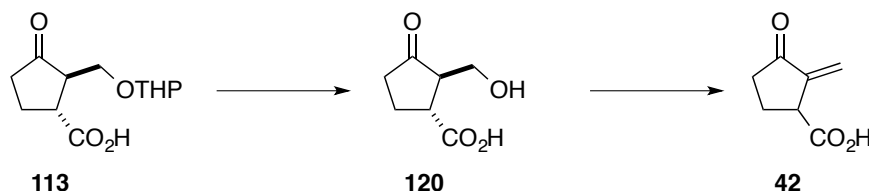
Eintrag	Lösungsmittel	T (°C)	t (h)	Ausbeute ^a
1	Aceton-d ₆	45 ^b	24	58 %
2	Aceton-d ₆	60	1	84 %
3	Aceton-d ₆	80	0.5	60 %
4	Aceton-d ₆	100	0.5	23 %
5	Aceton-d ₆ ^c	60	2	63 %
6	Benzol-d ₆	60	0.1	16 %

a: Ausbeute per ¹H NMR-Spektrometrie mit Mesitylen als internem Standard bestimmt. b: Reaktion im temperierten Ölbad durchgeführt. c: 10:1 Gemisch aus Aceton-d₆/D₂O.

Die Produktbildung erfolgte dabei chemoselektiver als unter den gleichen Bedingungen mit HCl, erst nach über 24 h sank die Ausbeute durch die zunehmende Bildung von Neben- und Abbauprodukten über die lange Reaktionslaufzeit wieder leicht ab. Um dem Problem der Bildung von Nebenprodukten bei längerer Reaktionslaufzeit zu begegnen, wurde die Reaktion anstelle der klassisch-thermischen Bedingungen bei 60 °C in einem Mikrowellen-Reaktor durchgeführt. Die Beschleunigung diverser Reaktionen unter Mikrowellen-Reaktionsbedingungen, möglicherweise durch nicht-thermische Effekte, wurde bereits in zahlreichen Publikationen beschrieben, die theoretischen Hintergründe sind bislang aber nur unzureichend verstanden. Neben der Ausrichtung der Dipole der in der bestrahlten Reaktionslösung enthaltenen Komponenten im elektromagnetischen Feld werden unter anderem auch die Bildung thermischer „Hot-Spots“ sowie die selektive Absorption der Energie durch einzelne, hoch absorptionsfähige Komponenten, diskutiert.^[88] Die meisten Hinweise deuten aber darauf hin, dass die Beschleunigung von Reaktionen durch Mikrowellen-Bestrahlung auf thermischen Effekten beruht, die über verschiedene Mechanismen wirken.

Bei einer so auf 1 h deutlich reduzierten Reaktionsdauer wurde **42** in 84% Ausbeute gebildet und die Bildung von Nebenprodukten weitgehend unterdrückt (Eintrag 2). Eine weitere Erhöhung der Reaktionstemperatur führte bereits nach 0.5 h zu einer geringeren Ausbeute und der überwiegenden Bildung von Neben- und Abbauprodukten (Einträge 3,4).

Die Bildung von **42** verläuft über einen zweistufigen Mechanismus, bei dem zunächst das Acetal hydrolysiert und nachfolgend Wasser eliminiert wird (Schema 49). Dies konnte in den Reaktionsverfolgung per ¹H NMR Spektrometrie indirekt durch die Zeitverzögerung zwischen dem schnellen Abbau des Acetals in **113** und der Bildung von **42** gezeigt werden, was auf die intermediäre Bildung des Alkohols **120** hinweist.^[35]



Schema 49: Vermuteter Mechanismus der Bildung von **42**, vorgelagerte Spaltung des Acetals.

Um den ersten Schritt der Acetalspaltung und so auch die Bildung von **120** zu beschleunigen, wurde die Umsetzung in einem 10:1 Gemisch aus Aceton-d₆/D₂O durchgeführt (Eintrag 5). Dies führte jedoch zu einer verlangsamten Reaktion, so dass die maximale Ausbeute von 63%

erst nach 2 h erreicht wurde. In Benzol fand ein äußerst schneller Umsatz von **113** statt, die ausgeprägte Bildung von Neben- und Abbauprodukten steht jedoch einer synthetischen Nutzung entgegen (Eintrag 6).

Die anschließende Isolierung des unter den optimierten Bedingungen (Eintrag 2) dargestellten Sarkomycins (**42**) erwies sich durch die bekannte Neigung zur Dimerisierung und Polymerisation^[34] von **42** als problematisch. Nach der Aufarbeitung und dem Entfernen des Lösungsmittels bildete sich rasch ein Film an der Kolbenwandung aus, der auch in CDCl_3 nicht löslich war und vermutlich aus Oligo-Sarkomycin bestand. Die Lagerung in Chloroform oder Aceton über einen Zeitraum von zwei Wochen bei $-18\text{ }^\circ\text{C}$ führte dagegen zu keiner Zersetzung der Probe. Das Problem der Dimerisierung und Polymerisation konnte umgangen werden, indem **42** aus der Reaktionslösung zunächst über einen basisch-sauren Trennungsgang abgetrennt und nach Wiederansäuern in Et_2O aufgenommen wurde. Das Lösungsmittel wurde bei einer Temperatur unterhalb von $-40\text{ }^\circ\text{C}$ entfernt und der Rückstand unmittelbar in CDCl_3 aufgenommen. Das so im Anschluss aufgenommene NMR-Spektrum des erhaltenen Rohprodukts wies, gerade im Vergleich zu literaturbekannten Spektren von **42**, eine hohe Reinheit auf. Die Probe wurde anschließend einkonzentriert und ausgewogen, und so eine Ausbeute von 86% für die Umsetzung bestimmt. Dies steht in guter Übereinstimmung mit der aus dem ^1H NMR berechneten Ausbeute (84%, Eintrag 2).

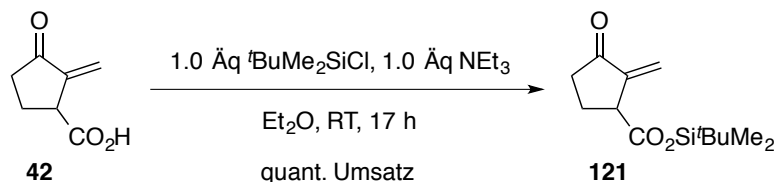
Beim Versuch einer Tieftemperaturkristallisation wurde bei $-65\text{ }^\circ\text{C}$ ein kristalliner Feststoff abgetrennt, der jedoch keine für die Röntgenstrukturanalyse brauchbaren Kristalle enthielt. Der Schmelzpunkt der Kristalle wurde durch langsames Erwärmen der isolierten Kristalle unter Inertgasatmosphäre auf etwa $-14\text{ }^\circ\text{C}$ bestimmt.

Sarkomycin kann aufgrund seiner ausgeprägten Empfindlichkeit nicht durch Säulenchromatographie aufgereinigt werden und musste daher zunächst in ein stabiles Derivat überführt und als solches isoliert werden.

Zunächst wurde die Bildung eines Sarkomycin-Silylesters untersucht, da diese unter milden Bedingungen wieder in **42** überführbar sind und daher eine geeignete Speicherform darstellen könnten.

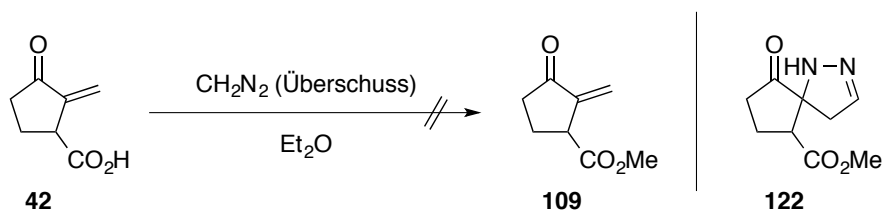
Nach der Bildung von Sarkomycin wurde das Rohprodukt nach dem basisch-sauren Trennungsgang mit Et_2O aufgenommen und in diesem Lösungsmittel mit äquimolaren Mengen TBSCl und NEt_3 umgesetzt (Schema 50). **121** wurde dabei vollständig gebildet, bereits beim Versuch der Säulenchromatographie über desaktiviertem Silica trat jedoch fast

vollständige Hydrolyse auf, so dass diese Strategie zur Derivatisierung nicht weiter verfolgt wurde.



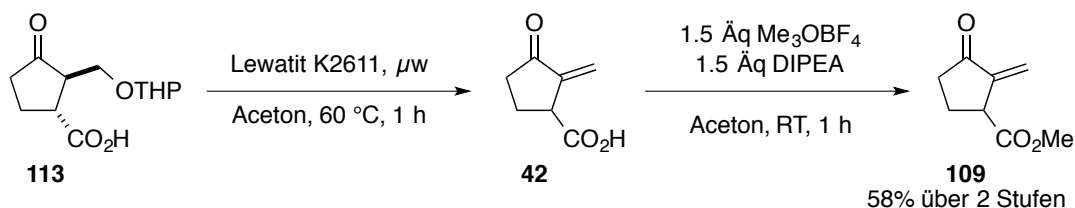
Schema 50: Bildung des Sarkomycin-Silylesters **121**.

Die Umsetzung von Sarkomycin mit Diazomethan zum Methylester **109** fand bereits Anwendung in bekannten Totalsynthesen von Sarkomycin. HUDLICKY *et al.* konnten **109** in 11% Ausbeute über die zwei Stufen der Bildung von **42** und der nachfolgenden Veresterung erhalten.^[75] Die niedrige Ausbeute führen sie dabei auf die mögliche Bildung des Pyrazolins **122** zurück (Schema 51, rechts). Dieses wurde bereits 1956 von WHEATLEY *et al.* postuliert, die nach der Veresterung von Sarkomycin mit Diazomethan das vermutete Pyrazolin als Hydrochlorid isolieren und per Elementaranalyse untersuchen konnten.^[89] Hingegen beschreiben MIKOLAJCZYK und BALCZEWSKI für die Bildung von **109** keine Probleme, geben jedoch auch keine Ausbeute für die Reaktion an.^[90]



Schema 51: Umsetzung von **42** mit CH_2N_2 , mutmaßlich gebildetes Pyrazolin **122**.

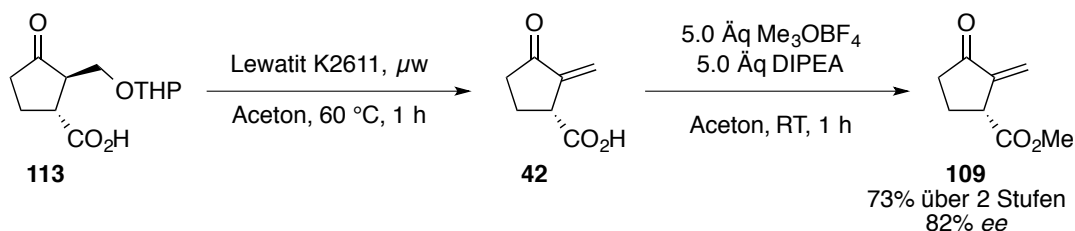
In den eigenen Arbeiten wurde die Sarkomycin enthaltende Reaktionslösung bis zur bleibenden Gelbfärbung mit einer Lösung von Diazomethan in Et_2O titriert. Die Umsetzungen führten jedoch sowohl bei RT als auch bei einer auf -10°C abgesenkten Reaktionstemperatur nicht zur Bildung der Zielverbindung. Das erhaltene Rohmaterial enthielt eine Mischung nicht charakterisierbarer Nebenprodukte, wobei auch das Pyrazolin **122** massenspektrometrisch nicht nachgewiesen werden konnte. Die thermische Abspaltung von N_2 aus **122** unter Ausbildung einer Ethyliden-Funktion ist jedoch literaturbekannt und möglicherweise Intermediat für Folgereaktionen, durch die **122** oder sein bekanntes Abbauprodukt nicht massenspektrometrisch nachweisbar waren.^[89]


 Schema 52: Bildung des Sarkomycin-Methylesters mit Me_3OBF_4 .

Mit dem Meerwein-Salz Trimethyloxoniumtetrafluoroborat (Me_3OBF_4) hingegen konnte selektiv der Methylester **109** gebildet und nach Säulenchromatographie über Silica in 58% Ausbeute über zwei Stufen isoliert werden (Schema 52). Hierzu wurde nach der Bildung von Sarkomycin vom Ionentauscher Lewatit K2611 dekantiert und die **42** enthaltende Reaktionslösung direkt mit Me_3OBF_4 zu **109** umgesetzt.

Die formale Totalsynthese von (*R*)-Sarkomycin (**42**) gelang damit in einer Gesamtausbeute von 16% über fünf Stufen, ausgehend von Cyclopentenon (**46**). Die Synthesestrategie weist mit dem Einstieg und der finalen Stufe der Totalsynthese zwei Alleinstellungsmerkmale auf, die im Vergleich zu bislang bekannten Methoden eine wesentliche Verbesserung des Zugangs zu **42** ermöglicht haben.

Die Rh/Binap-katalysierte asymmetrische Übertragung eines Alkenyl-Nucleophils, das als maskierte Carboxyl-Funktion eingeführt wurde, stellt das erste Beispiel einer (formalen) Totalsynthese von **42** dar, die auf eine asymmetrisch katalysierte Reaktion zum Aufbau des Stereozentrums zurückgreift. Aus den bislang meist genutzten Speicherformen, Sarkomycin-methylester (**109**) und Cyclosarkomycin (**110**), wurde Sarkomycin durch saure Hydrolyse des Esters oder Lactons in niedrigen Ausbeuten gebildet. Die in der vorliegenden Arbeit entwickelten Mikrowellen-Reaktionsbedingungen erlauben hingegen die effiziente und weitgehend chemoselektive Bildung von **42** unter so milden Bedingungen, dass die Bildung von Abbauprodukten weitgehend unterdrückt wird. Damit ist erstmals ein präparativ einfacher Zugang zu **42** mit hoher Reinheit vorhanden, der die Basis für weitere Untersuchungen an **42** bilden kann.


 Schema 53: Bildung von (*R*)-Sarkomycin mit nachfolgender Veresterung durch KAISER.^[91]

Die asymmetrische Totalsynthese von (*R*)-Sarkomycin wurde mit der entwickelten Methode von KAISER in seiner im Kontext dieser Dissertation angefertigten Bachelorarbeit mit der Umsetzung von **113** zu Sarkomycin abgeschlossen.^[91] Dazu konnte er auf den in der eigenen Arbeit dargestellten Präkursor (*2R,3R*)-**113** zurückgreifen und über zwei Stufen den Sarkomycin-Methylester (**109**) in einer Ausbeute von 73% mit 82% *ee* isolieren (Schema 53). So konnte er zeigen, dass das in der asymmetrischen Rh/Binap-katalysierten Addition eines Alkenylzirkonocens eingeführte Stereozentrum über die Stufen der Totalsynthese stabil ist und keine Isomerisierung auftritt.

Später wurde die Totalsynthese entlang des zuvor diskutierten Reaktionspfades durch PFAFF wiederholt. Dabei konnte er durch die asymmetrische Addition eines Alkenylzirkonocens mit (*R*)-Segphos als chiraalem Liganden **109** nach Abschluss der Totalsynthese mit einem *ee* von 96% isolieren.^[70]

D. Synthese und Anwendung cyclischer, α,β -ungesättigter, aktivierter Ketimine

D.1 Forschungsstand zu asymmetrischen Additionen an aktivierte Imine

α -chirale Amine sind eines der am häufigsten auftretenden Struktur motive in biologisch aktiven Verbindungen und stellen daher ein wichtiges Forschungsgebiet dar.^[92,93] Als synthetische Vorläufer für α -chirale Amine werden oft Imine eingesetzt, die zahlreiche Folgetransformationen ermöglichen. Während die Reduktion von Aldiminen zu achiralen Aminen führt, ist aus Ketimininen durch asymmetrische Reduktion der C,N-Doppelbindung die Synthese chiraler, α -sekundärer, Amine möglich.^[94]

Der Zugang zu α -chiralen Aminen über Additionen von Kohlenstoff-Nucleophilen an Imine stellt eine weitere Strategie dar, die Gegenstand zahlreicher Untersuchungen ist. Durch die ausgeprägte Lewis-Basizität der Imine neigen diese in der Umsetzung mit Metallorganen jedoch zur α -Deprotonierung unter Bildung eines Aza-Enolats, was hohe Anforderungen an die genutzten Synthesemethoden stellt.^[95] Daher sind für Additionen nicht-stabilsierter Nucleophile an die synthetisch leicht zugänglichen *N*-Alkyl-Imine auch nur wenige Beispiele mit Organolithium-,^[96] Grignard-,^[97] Organocuprat/BF₃-^[96] und Organocer-Verbindungen^[96] an die C,N-Doppelbindung bekannt. Umgekehrt sind diese *N*-Alkyl-Imine jedoch gute Substrate für durch Lewis-Säuren katalysierte Reaktionen wie Strecker-Reaktionen^[98] oder Mannich-Kondensationen.^[99]

Die Elektrophilie des Imins kann durch eine Modifikation des Stickstoff-Substituenten erhöht werden, was die Reaktivität gegenüber nucleophilen Additionen erhöht. Der Einfluss des elektronenziehenden Stickstoff-Substituenten auf die Aktivierung des Imins lässt sich dabei aus den durch CHARETTE *et al.* durchgeführten *ab initio* Berechnungen der LUMO Energie mehrerer, von Benzaldehyd abgeleiteter Imine abschätzen.^[100] Vor allem das *N*-Tosyl-Imin **124** und das *N*-Phosphinoyl-Imin **125** sind demnach ähnlich oder sogar etwas stärker gegenüber einer nucleophilen Addition aktiviert als der entsprechende Aldehyd **126** (Abbildung 3).

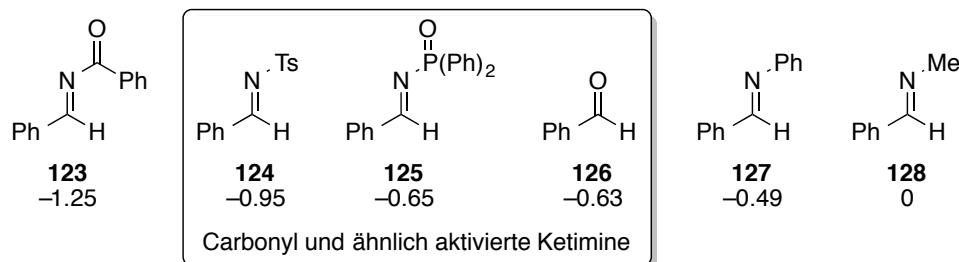


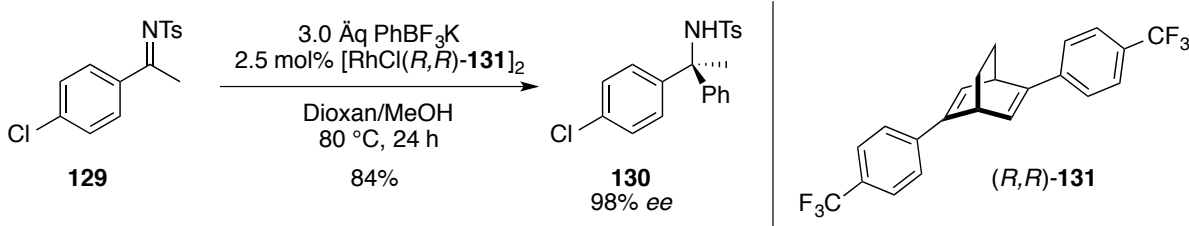
Abbildung 3: Berechnung der LUMO-Energie in eV, relativ zum von Benzaldehyd abgeleiteten *N*-Methyl-Imin **128**, durch CHARETTE *et al.*^[92]

Diese aktivierten Imine stehen aufgrund ihrer Reaktivität daher im Zentrum der Forschung zur Addition nicht-stabilsierter Nucleophile, wobei insbesondere der asymmetrische Aufbau α -tertiärer Amine eine besondere Herausforderung darstellt. Zwar bestehen einzelne Zugänge über Umlagerungen^[101] und C,H-Aminierungen,^[102] die relevanteste und für die größte Bandbreite an Substraten anwendbare Methode ist aber die durch chirale Komplexe katalysierte Addition von Kohlenstoff-Nucleophilen an Ketimine.^[103-105]

Während in asymmetrischen Additionsreaktionen bereits die Differenzierung beider enantiotoper Seiten bei Ketonen schwieriger ist als bei Aldehyden, liegen Ketimine zudem fast immer als Gemisch der *E/Z*-Isomere vor. Das Gleichgewicht der isomeren Formen ist bei Raumtemperatur jedoch fast immer dynamisch,^[106] dies schließt einen vollständigen Umsatz des Ketimins daher auch dann nicht aus, wenn nur eines der Isomere in der angestrebten Umsetzung reaktiv ist.

Über den Zeitraum der letzten zehn Jahre wurden mehrere Methoden zur asymmetrischen Addition von Kohlenstoff-Nucleophilen an aktivierte Ketimine über asymmetrische Strecker-Reaktionen^[104,105] und Mannich-artige Additionsreaktionen^[105] entwickelt.

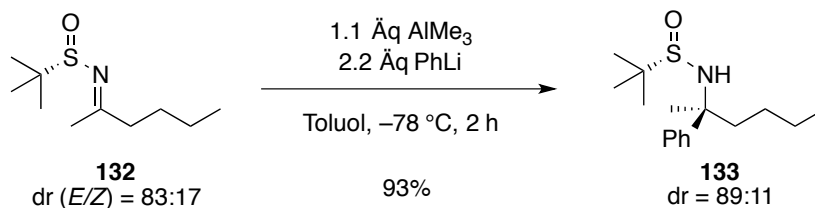
Asymmetrische Additionen nicht-stabilsierter Nucleophile beschränken sich hingegen auf wenige Beispiele der Umsetzung stark aktivierter Ketimine aus Trifluormethylketonen und α -Ketoestern,^[107] Allylierungen^[108] und Alkinylierungen^[109] sowie der Rh- oder Pd-katalysierten Addition von Alkenyl- und Arylboronsäuren.^[110,111]



Schema 54: Asymmetrische Rh-katalysierte Addition von Kaliumphenyltrifluorborat an das *N*-Tosyl-Imin **129** durch HAYASHI *et al.*^[111]

Durch eine Rh-katalysierte Addition von Kaliumphenyltrifluorborat an das Ketimin **129** konnten HAYASHI *et al.* so ein α -quartäres Amin mit sehr gutem *ee* darstellen (Schema 54). Die Substratbreite bekannter asymmetrischer Additionen an Ketimine beschränkt sich aber auf die Umsetzung aromatischer *N*-Sulfonyl und *N*-Carbonyl-Ketimine. Aliphatische Ketimine, die angesichts der Verbreitung aliphatischer Amine in der Natur potentiell interessantere Substrate darstellen, konnten mit diesen Methoden bislang nicht erfolgreich umgesetzt werden.

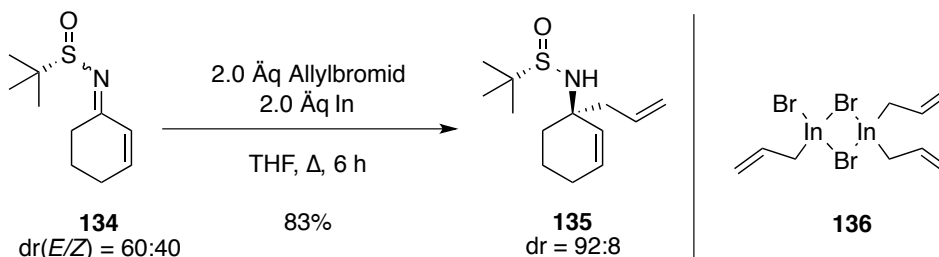
Neben den Übergangsmetall-katalysierten Methoden stellen diastereoselektive Additionen an enantiomerenreine *N*-Sulfinyl-Imine einen weiteren Zugang zu α -tertiären Aminen dar.^[112,113] COGAN und ELLMAN konnten so auch das aliphatische *N*-Sulfinyl-Imin **132** mit PhLi in der diastereoselektiven, substratkontrollierten Addition umsetzen (Schema 55).^[114]



Schema 55: Diastereoselektive Addition von PhLi an das Ketimin **132** durch COGAN und ELLMAN.^[114]

Wesentlich für das Erzielen sehr guter Ausbeuten und hoher Diastereoselektivitäten war hierbei die Präkoordination des Imins durch AlMe₃. Die Autoren gehen dabei davon aus, dass durch AlMe₃ das Imin aktiviert wird, während die Übertragung des Nucleophils nicht aus einem Aluminat, sondern aus dem freien Li-Organyl stattfindet. Für diese Annahme war das Ergebnis ausschlaggebend, dass mit einem aus AlMe₃ und PhLi vorgebildeten Aluminat keinerlei 1,2-Addition auftrat, und die Reaktivität in stark koordinierenden Lösungsmitteln ebenfalls stark vermindert war.

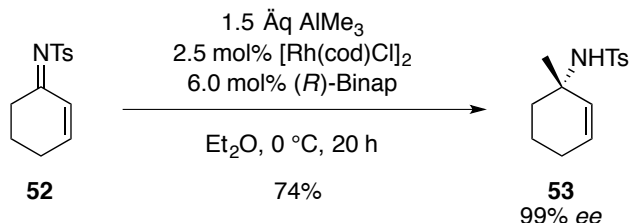
In Folgearbeiten zur diastereoselektiven Addition an *N*-Sulfinyl-Imine gelang YUS *et al.* die selektive Allylierung aromatischer und aliphatischer Imine, darunter auch des cyclischen, α,β -ungesättigten *N*-Sulfinyl-Imins **134** mit dem *in situ* generierten Allylindium-Sesquihalogenid **136** (Schema 56).^[113]



Schema 56: Diastereoselektive Allylierung des Imins **134** durch YUS *et al.*^[113]

Die aus der Umsetzung der cyclischen, α,β -ungesättigten Imine erhaltenen Produkte wiesen dabei einen signifikant höheren dr als das eingesetzte Imin auf. Dies deutet darauf hin, dass nur eines der beiden Isomere reaktiv ist, und sich auch hier das Gleichgewicht beider Isomere dynamisch einstellt.

An einem ähnlichen Substrat, dem zu **134** analogen *N*-Tosyl-Imin **52**, gelang HIRNER in der Arbeitsgruppe VON ZESZSCHWITZ die ersten Übergangsmetall-katalysierte asymmetrischen Additionen an cyclische, α,β -ungesättigte Ketimine.^[42] Mit dieser Rh/Binap-katalysierten 1,2-Addition von AlMe_3 konnte er unter anderem das Allylamid **53** in 74% Ausbeute mit einem hervorragenden *ee* von 99% darstellen (Schema 57). Die entwickelte Methode basiert dabei auf der analogen 1,2-Addition von AlMe_3 an cyclische Enone, die zuvor von SIEWERT entwickelt^[39] und von KOLB für die Umsetzung von Cyclohexenon optimiert wurde.^[115]



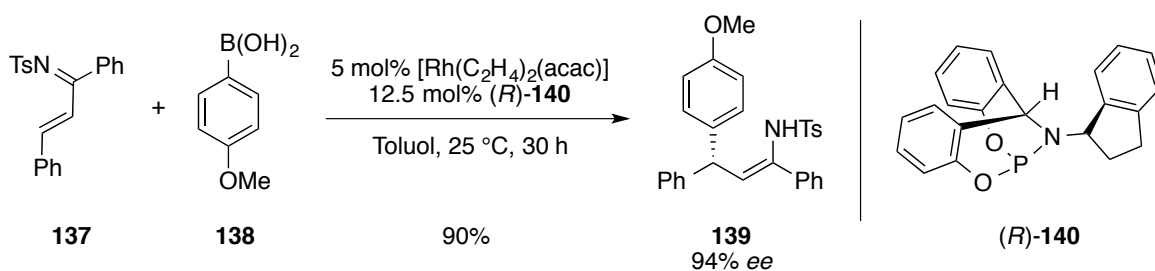
Schema 57: 1,2-Addition von AlMe_3 an das Ketimin **52** durch HIRNER.^[42]

Diese Arbeiten eröffneten erstmals einen flexiblen Zugang zu einer wichtigen Substanzklasse. Alleine zu substituierten 1-Methylcyclohexylaminen sind über 700 Substanzen in über 250

Patentschriften beschrieben,^[116] weitaus bedeutender sind zudem 1-Arylcyclohexylamine mit über 2700 in Patenten beschriebenen Substitutionsmustern.^[117]

An α,β -ungesättigte Imine, wie sie von YUS *et al.* und HIRNER als Substrate in asymmetrischen 1,2-Additionen eingesetzt wurden, ist grundsätzlich neben der 1,2-Addition an die C,N-Doppelbindung auch eine 1,4-Addition denkbar.

Für konjugierte Additionen an α,β -ungesättigte Imine sind nur wenige Beispiele literaturbekannt. Neben einem 2014 publizierten Beispiel der Rh-katalysierten Addition von Phenylboronsäure an das von Chalcon abgeleitete Imin **137** (Schema 58) liegt der bisherige Forschungsschwerpunkt dabei auf asymmetrischen Cu-katalysierten 1,4-Additionen von Alkyl-Nucleophilen an Imine. Das Pendant dieser Reaktionen an cyclischen und acyclischen Enonen stellt bereits ein fundamentales und intensiv bearbeitetes Forschungsfeld der organischen Chemie dar.^[12,118]



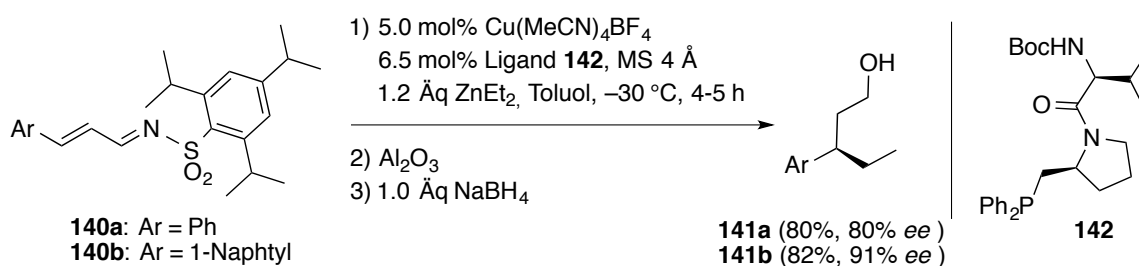
Schema 58: Einziges Beispiel einer Rh-katalysierten asymmetrischen 1,4-Addition an das acyclische *N*-Tosyl-Imin **137** durch KIM *et al.*^[119]

Asymmetrische 1,4-Additionen an Cycloalkenone wurden ursprünglich anhand der Addition von ZnEt_2 entwickelt und basieren maßgeblich auf der Entwicklung chiraler Phosphoramidit-Liganden, die erstmals hoch stereoselektive 1,4-Additionen von ZnEt_2 an Cycloalkenone ermöglichten.^[16] In modernen Varianten sind asymmetrische 1,4-Additionen von Alkylresten auch aus Aluminium-,^[29] Magnesium-^[30,120] und Zirkon-Organen^[121,122] an cyclische und acyclische Enone möglich, zudem sind neben Alkyl- auch Alkenyl- und Arylreste asymmetrisch übertragbar.^[123,124] Hierbei konkurriert die Methode jedoch mit den Varianten der Rh-katalysierten Hayashi-Miyaura-Reaktion, die derzeit in den meisten bekannten Umsetzungen zu höheren Chemo- und Enantioselektivitäten führt.^[125]

Der gegenwärtige Forschungsschwerpunkt liegt auf dem Aufbau quartärer Stereozentren durch Additionen an β,β -disubstituierte Verbindungen.^[126] Die sterische Hinderung durch den

höheren Substitutionsgrad erfordert dabei spezielle Bedingungen zur Steigerung der Reaktivität: Die Reaktivität des Substrats kann durch den Wechsel von Zn- auf Al-Organyle gesteigert werden, welche an die Carbonyl-Funktion des Enons koordinieren. Dadurch wird die Elektrophilie des Substrats hinreichend gesteigert, um β,β -disubstituierte Verbindungen umsetzen zu können. Eine weitere, auch mit der Verwendung von Alanen kombinierbare Strategie ist die Steigerung der Reaktivität des Katalysatorsystems durch den Wechsel von Phosphoramidit- auf NHC-Liganden, womit auch Zn-Organyle zum Aufbau eines quartären Stereozentrums genutzt werden können.^[18-20,127]

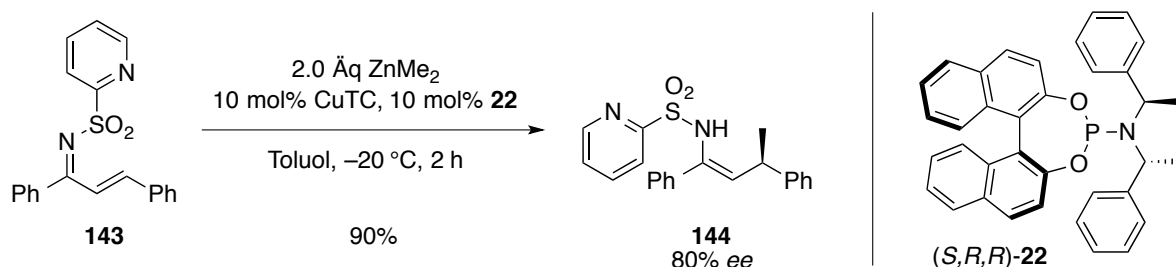
Während die Umsetzung von Enonen mit den genannten Methoden damit ein ausführlich untersuchtes Forschungsgebiet ist, existieren nur sehr wenige Beispiele zur Umsetzung der von Enonen abgeleiteten α,β -ungesättigten Imine. Durch TOMIOKA *et al.* wurde 2004 die Umsetzung von Zimtaldehyd abgeleiteter *N*-Sulfonyl-Aldimine mit Dialkylzink in Gegenwart eines chiralen Amidophosphans beschrieben (Schema 59).^[128] Wesentlich für das Erzielen von bis zu 91% *ee* ist hierbei die sterisch anspruchsvolle Arylsulfonyl-Substitution am Imin, denn mit *N*-Mesityl- und *N*-Tosyl-Aldiminen wurden mit 32% bzw. 16% *ee* deutlich schlechtere Selektivitäten erhalten. Die aus der Reaktion erhaltenen Enamide oder Imine wurden stets hydrolysiert und nach Reduktion des resultierenden Aldehyds als Alkohol isoliert.



Schema 59: Erste asymmetrische Cu-katalysierte 1,4-Addition an das Aldimin **140a/b** durch TOMIOKA *et al.*, verwendeter Ligand **142**.^[128]

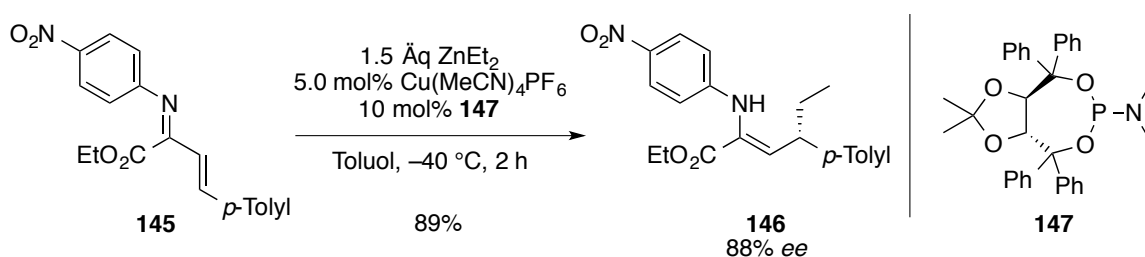
Im Folgejahr wurde erstmals die Umsetzung eines Ketimins anhand mehrerer von Chalcon abgeleiteter *N*-Sulfonyl-Imine untersucht.^[129] Dabei zeigte sich eine starke Abhängigkeit der Reaktivität von der *N*-Sulfonyl-Substitution; *N*-Mesityl- sowie *N*-Tosyl-Imine zeigten keine Reaktivität in der Umsetzung mit ZnMe₂, hingegen unterging das untersuchte *N*-(2-Pyridylsulfonyl)-Imin **143** eine glatte 1,4-Addition mit ZnMe₂. Aus der fehlenden Hintergrundreaktivität der *N*-Mesityl- und *N*-Tosyl-Imine schlossen die Autoren, dass sich durch

koordinierende Effekte an der 2-Pyridyl-Funktion eine starke Aktivierung des Substrats ergibt, die für die 1,4-Addition in diesem Fall relevant ist. In weiteren Untersuchungen an **143** stellte sich der von FERINGA für die Addition von ZnEt_2 an Cyclohexenon (**7**) entwickelte Phosphoramidit-Ligand (*S,R,R*)-**22** als geeignet zur asymmetrischen Reaktionsführung heraus. In Gegenwart von je 10 mol% CuTC und (*S,R,R*)-**22** gelang so aus dem *N*-(2-Pyridylsulfonyl)-Imin **143** die Bildung des Enamids **144** in 90% Ausbeute mit 80% *ee* (Schema 60). Die primär erhaltenen Additionsprodukte wurden durch Hydrolyse sowie die oxidative Spaltung der C,C-Doppelbindung weiter umgesetzt, die synthetisch interessante Funktionalisierung des Enamids wurde jedoch auch hier nicht beschrieben.



Schema 60: Addition von ZnMe_2 an das Ketimin **143** durch CARRETERO *et al.*^[129]

PALACIOS *et al.* gelang eine hinsichtlich der 1,4-Addition hinreichende Aktivierung durch gezielte Modifikation des Substitutionsmusters am Substrat.^[130] Dies ermöglichte den Verzicht auf die aktivierende *N*-Sulfonyl-Funktion des Imins, deren Synthese unter oft harschen Bedingungen die Umsetzung labiler Substrate von vornherein ausschließt. Mit der entwickelten Methode gelang so unter optimierten Bedingungen die Umsetzung des Ketimins **145** in Gegenwart eines TADDOL-abgeleiteten Phosphoramidit-Liganden (Schema 61).

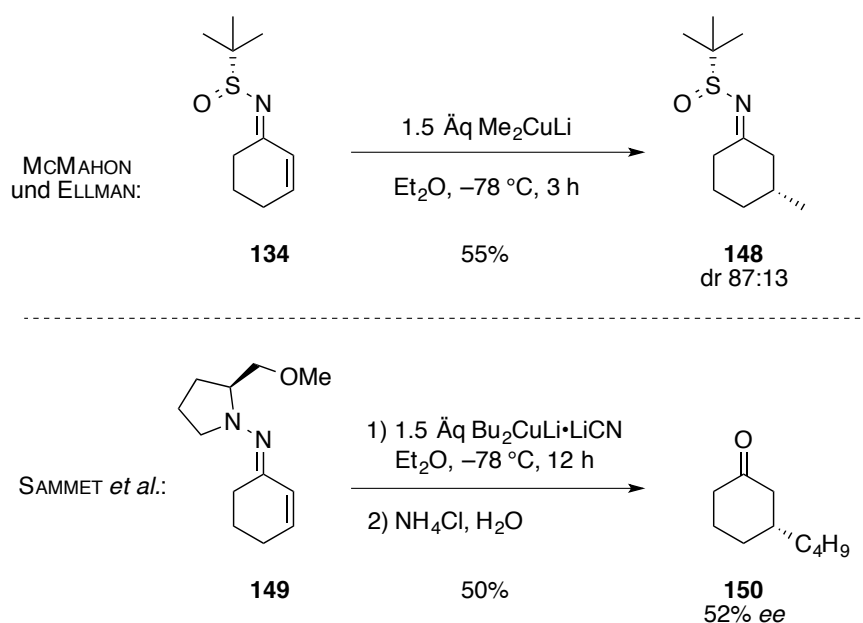


Schema 61: Umsetzung des Ketimins **145** mit ZnEt_2 durch PALACIOS *et al.*^[130]

Eines der dargestellten Derivate konnte an Pd/C mit einem dr von 82:18 weitgehend diastereoselektiv hydriert werden, was das erste Beispiel darstellt, in dem das aus der 1,4-

Addition erhaltene Enamid unter Erhalt der stickstoffhaltigen Funktionalität weiter umgesetzt wurde.

Asymmetrische 1,4-Additionen an von Cycloalkanonen abgeleitete Imine sind bislang nicht über Katalysator-kontrollierte Umsetzungen realisiert worden, sondern nur mittels Auxiliär-Kontrolle. MCMAHON und ELLMAN konnten enantiomerenreines *tert*-Butylsulfinylamid mit Cyclohexenon kondensieren und ein Gilman-Cuprat diastereoselektiv an das erhaltene *N*-Sulfinyl-Imin **134** addieren, wobei das Produkt **148** in guten 55% Ausbeute mit einem mäßigen dr von 87:13 gebildet wurde (Schema 62).^[131]



Schema 62: Addition an cyclische Imine durch MCMAHON und ELLMAN, sowie durch LASCHAT *et al.*^[131,132]

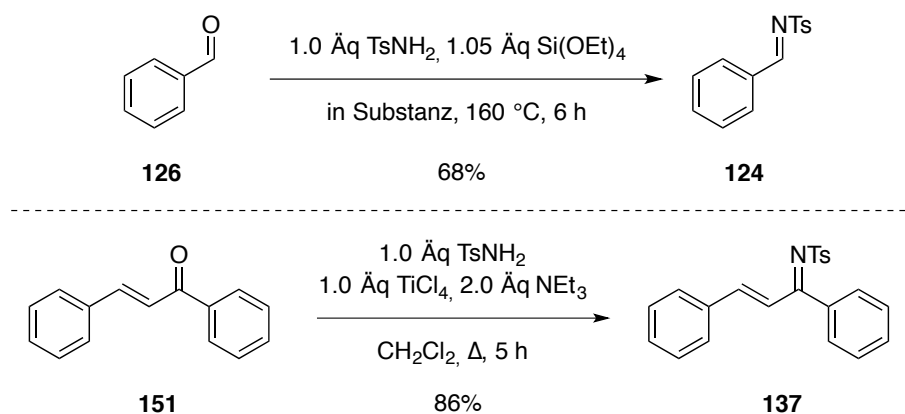
LASCHAT *et al.* realisierten eine asymmetrische 1,4-Addition unter Zuhilfenahme von (*S*)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (SAMP) als chiraalem Auxiliär. Aus der Addition eines Gilman-Cuprats an das von Cyclohexenon (**7**) abgeleitete Hydrazon **149** wurde das Produkt nach Hydrolyse in 50% Ausbeute mit 52% *ee* erhalten (Schema 62).^[132]

An cyclischen, α,β -ungesättigte Iminen waren damit zu Beginn der vorliegenden Dissertation weder Katalysator-kontrollierte asymmetrische Additionsreaktionen, noch, bis auf eine Ausnahme, Derivatisierungen unter Erhalt der stickstoffhaltigen Funktionalität bekannt.

D.2 Forschungsstand zur Synthese aktivierter Imine

Die Untersuchung von Additionsreaktionen an aktivierte Imine setzt effiziente synthetische Zugänge zu den jeweils eingesetzten Substraten voraus.

Die Synthese von Iminen geringer Elektrophilie, wie die der oft eingesetzten *N*-Alkyl-Imine, verläuft im einfachsten Fall über die Kondensation eines Aldehyds oder Ketons mit primären Aminen, oft in Gegenwart katalytischer oder stöchiometrischer Mengen einer Lewis-Säure. Diese Strategie funktioniert zur Synthese aktivierter Imine aber nur eingeschränkt, da die geringere Nucleophilie der dazu benötigten Amide die Aktivierung der Carbonyl-Funktion durch eine starke Lewis-Säure erfordert. *N*-Tosyl-Imine von nicht enolisierbaren Aldehyden oder Ketonen, die keine weiteren funktionellen Gruppen tragen, sind so über eine Kondensation mit Tosylamid in Gegenwart von starken Lewis-Säuren wie TiCl_4 und AlCl_3 sowie $\text{Si}(\text{OEt})_4$ in guten Ausbeuten darstellbar (Schema 63).^[133-135]

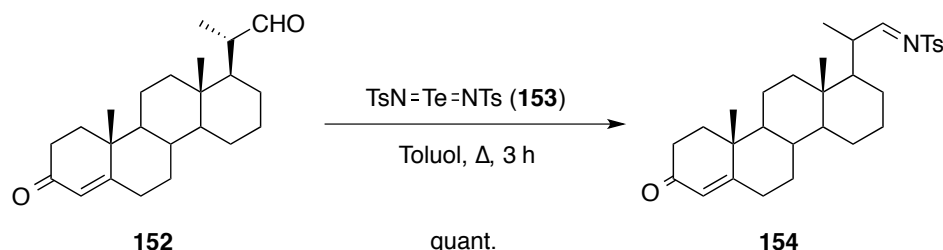


Schema 63: Umsetzung von Benzaldehyd (**126**) mit Tosylamid in Gegenwart von $\text{Si}(\text{OEt})_4$ durch LOVE *et al.*,^[134] analoge Transformation von Chalon (**151**) in Gegenwart von TiCl_4 zum α,β -ungesättigten *N*-Tosyl-Ketimin **137** durch CARRETERO *et al.*^[135]

Die höhere Nucleophilie von Aldehyden im Vergleich zu Ketonen ermöglicht aus aromatischen Aldehyden oft auch die Bildung aktivierter Imine ohne Zusatz einer Lewis-Säure. Entsprechende Umsetzungen des aus dem Aldehyd gebildeten Acetals mit Tosylamid erfordern jedoch hohe Reaktionstemperaturen von $200\text{ }^\circ\text{C}$, was die Anwendbarkeit dieser auf wenige Substrate limitierten Methode aber zusätzlich einschränkt.^[136]

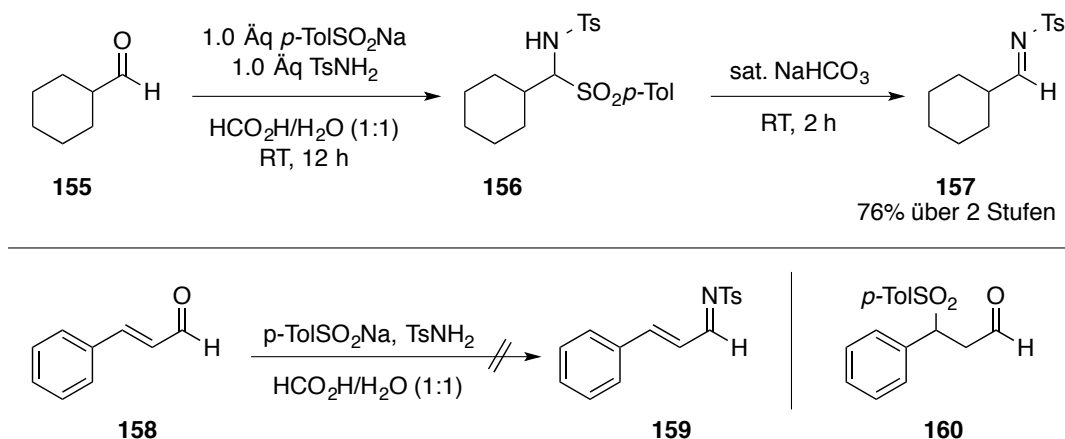
Die Umsetzung enolisierbarer Aldehyde stellt besondere Voraussetzungen an die synthetische Herangehensweise, da stark Lewis-saure Reaktionsmedien zu Nebenreaktionen führen würden.

TROST und MARRS gelang die Synthese von *N*-Tosyl-Aldiminen in einer Metathese-Reaktion mit dem aus Chloramin-T und Tellur zugänglichen Tellurdiimid **153**, wobei in einem Beispiel auch die selektive Bildung des Aldimins, unter Epimerisierung am tertiären C-Atom in der Seitenkette, in Gegenwart eines cyclischen Enons demonstriert wurde. (Schema 64).^[137]



Schema 64: Metathese mit dem Tellurdiimid **153** zur Synthese des Aldimins **154** durch TROST und MARRS.^[137]

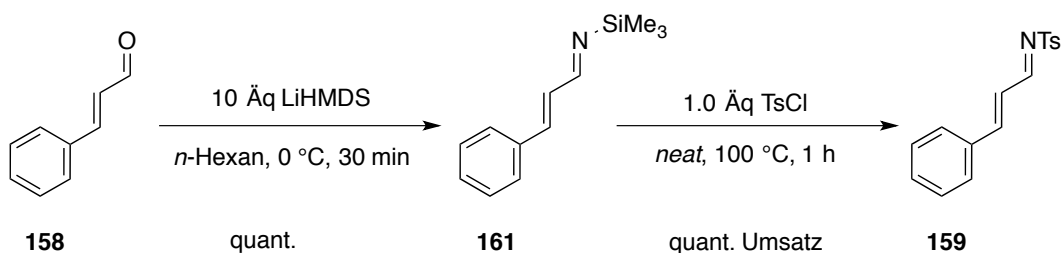
Eine sehr milde Methode zur Synthese von *N*-Tosyl-Iminen aus enolisierbaren Aldehyden wie **155** ist die von CHEMLA *et al.* entwickelte Umsetzung mit *p*-Tolylnatriumsulfonat und einem Arylsulfonylamid. Dabei wird zunächst intermediär das Amid **156** gebildet, aus dem mit NaHCO_3 in wässrigen Medien das Aldimin **157** gebildet wird (Schema 65).^[138] Ketimine sind mit dieser Methode jedoch nicht zugänglich, da die Aktivierung der Carbonyl-Funktion durch Ameisensäure zur Umsetzung von Ketonen nicht ausreichend ist.



Schema 65: Synthese des enolisierbaren Aldimins **157** durch CHEMLA *et al.*, beobachtete 1,4-Addition an Zimtaldehyd (**158**).^[138]

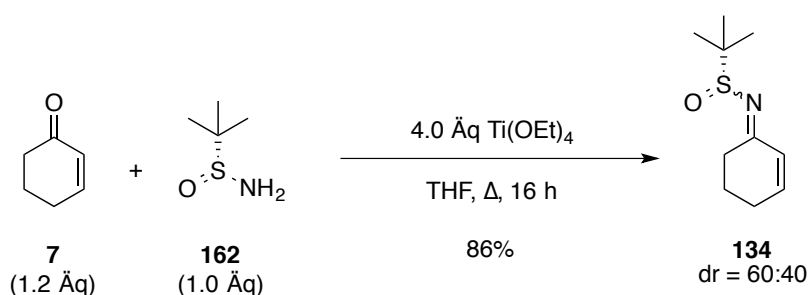
Michael-Akzeptoren, wie der untersuchte α,β -ungesättigte Aldehyd **158**, werden ebenfalls nicht als Substrat toleriert, da das in der Reaktion vorhandene Sulfonat ausschließlich in einer 1,4-Addition zum β -Sulfonylaldehyd **160** führt (Schema 65).

Synthesen α,β -ungesättigter Aldimine sind dennoch möglich, jedoch wiederum auf nicht-enolisierbare Substrate beschränkt. GEORG *et al.* demonstrierte dies durch Umsetzung von Zimtaldehyd (**158**) mit LiHMDS zum *N*-SiMe₃-substituierten Imin und nachfolgende Umsetzung mit Tosylchlorid zum Aldimin **159** (Schema 66).^[139] Enolisierbare Substrate werden hingegen von LiHMDS sofort deprotoniert, so dass die Imin-Bildung nicht möglich ist.



Schema 66: Synthese des α,β -ungesättigten Aldimins **159** über das Imin **161** durch GEORG *et al.*^[139]

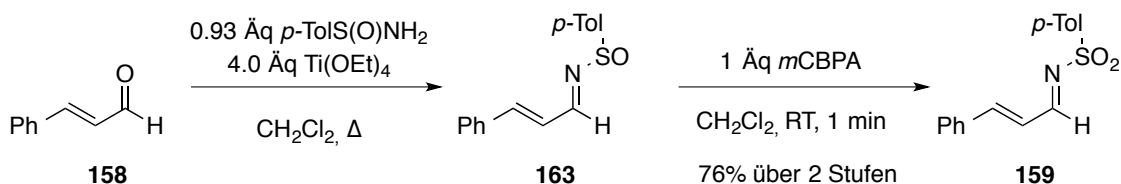
Eine sehr milde, und zudem auch zur Synthese enolisierbarer und aliphatischer Imine anwendbare Methode, ist die Kondensation des Ketons mit einem im Vergleich zum Sulfonamid nucleophileren Sulfinylamid zum entsprechenden *N*-Sulfinyl-Imin.^[140] Mit dieser Methode konnten MCMAHON und ELLMAN auch das *N*-Sulfinyl-Imin **134** aus Cyclohexenon (**7**) darstellen (Schema 67),^[131] das zur diastereoselektive Addition eines Cuprats durch MCMAHON und ELLMAN genutzt wurde.



Schema 67: Synthese des α,β -ungesättigten *N*-Sulfinyl-Imins **134** durch MCMAHON und ELLMAN.^[131]

In der Untersuchung Übergangsmetall-katalysierter asymmetrischer Additionen stellt aber das Stereozentrum des Sulfoxids ein Hindernis dar, da es die stereoselektive Übertragung des verwendeten Nucleophils über den chiralen Komplex beeinflussen kann. Die zugleich stärker aktivierten *N*-Sulfonyl-Imine, die kein eigenes Stereozentrum aufweisen, stellen daher derzeit relevantere Substrate für katalysierte Additionsreaktionen dar.

N-Sulfinyl-Imine können durch Oxidation mit *m*CPBA in die entsprechenden *N*-Sulfonyl-Imine überführt werden. Die Oxidation α,β -ungesättigter *N*-Sulfinylimine ist dabei bislang aber nur am Beispiel der Synthese des von Zimtaldehyd abgeleiteten *N*-Tosyl-Imins **159** aus dem *N*-Sulfinyl-Imin **163** bekannt (Schema 68).^[141] Die Methode der Oxidation mit *m*CPBA konnte auch zur Synthese mehrerer Methyl-substituierter Ketimine angewendet werden, die dort erhaltenen Ausbeuten lagen aber signifikant unter denen der untersuchten Aldimine.

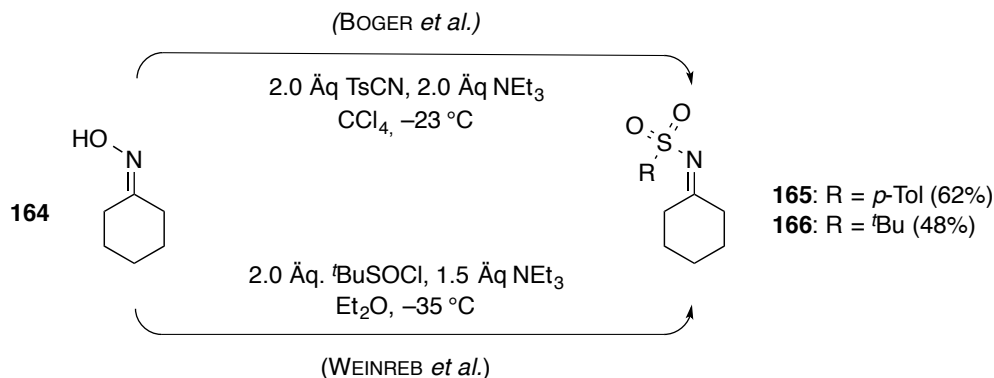


Schema 68: Kondensation von Zimtaldehyd mit einem Sulfinylamid, Oxidation mit *m*CPBA zum *N*-Sulfonylimin **159** durch RUANO *et al.*^[141]

Eine weitere Methode, die auch aus enolisierbaren Aldehyde und Ketonen die Synthese entsprechender *N*-Sulfonyl-Ketimine ermöglicht, ist die erstmals 1978 von HUDSON *et al.* publizierte Umsetzung eines Oxims mit dem entsprechenden Sulfinylchlorid (Hudson-Reaktion).^[142,143] So konnten Aryl,Aryl-, Aryl-Methyl- und Methyl,Methyl-substituierte Ketone sowie aromatische Aldehyde in die entsprechenden *N*-Sulfonyl-Imine überführt werden.

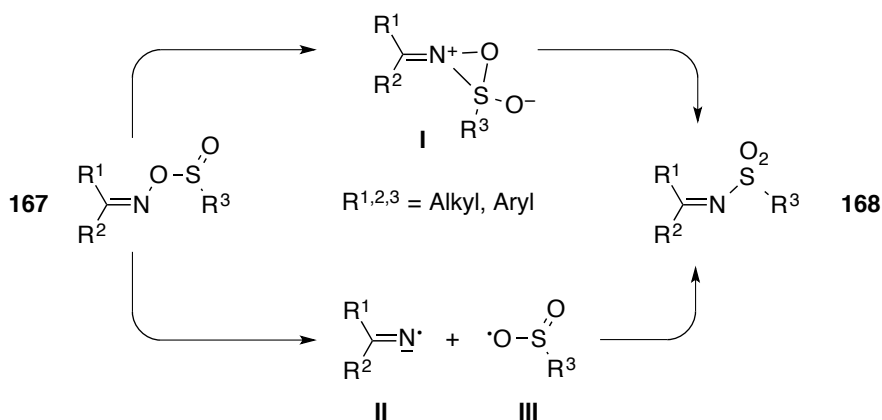
BOGER *et al.* haben diese Methode modifiziert und das *O*-sulfinylierte Oxim, das die synthetisch wichtige Zwischenstufe der Reaktion ist, über die Umsetzung eines Oxims mit Tosylcyanid erhalten.^[144] So konnte auch das von Cyclohexanon abgeleitete *N*-Tosyl-Ketimin **165** in einer guten Ausbeute von 62% dargestellt werden (Schema 69).

Die von HUDSON entwickelte Methode wurde später von WEINREB *et al.* aufgegriffen und weiterentwickelt, so konnte aus dem Oxim **164** durch die Umsetzung mit *tert*-Butylsulfinylchlorid unter anderem das von Cyclohexanon abgeleitete *tert*-Butyl-Sulfonylimin (*N*-Busyl-Imin) **166** synthetisiert werden (Schema 69).^[145]



Schema 69: Synthese der von Cyclohexanon abgeleiteten *N*-Sulfonyl-Ketimine durch BOGER (*N*-Tosyl-Imin **165**) und WEINREB (*N*-Busyl-Imin **166**).^[144,145]

In der Reaktion mit Aryl- oder Alkylsulfinylchloriden lagert das in der Reaktion intermediär gebildete *O*-sulfinylierte Oxim **167** beim Erwärmen auf RT zum *N*-Sulfonyl-Imin **168** um (Schema 70).^[142] Für diesen Schritt sind zwei Mechanismen denkbar: entweder entsteht das Produkt über die cyclische Zwischenstufe **I**, oder eine homolytische Spaltung führt zu den Radikalen **II** und **III**, die anschließend rekombinieren.

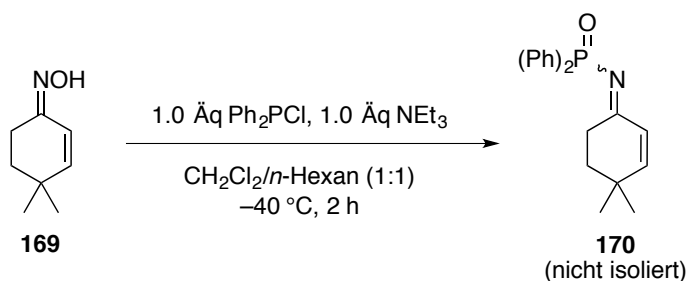


Schema 70: Diskutierte Mechanismen der Hudson-Reaktion über die zwitterionische Zwischenstufe **I** oder den homolytischen Zerfall zu den Radikalen **II** und **III**.^[142]

Aus Messungen der ESR-Spektren des Zerfalls der *O*-sulfinylierten Oxime **167** leiteten HUDSON *et al.* die Existenz von Methylsulfinyl- bzw. Arylsulfinylradikalen ab.^[142] Dies wird als Hinweis auf einen radikalischen Mechanismus gesehen, bei dem **167** homolytisch gespalten wird und zum *N*-Sulfonyl-Imin **168** rekombiniert. Die Autoren relativieren ihre Aussage jedoch im Anschluss, da sie eine durch Radikale initiierte Zersetzung von **167** als Ursache der Signale im ESR nicht ausschließen können. WEINREB *et al.* beziehen sich in

ihren späteren Arbeiten zur Synthese von *N*-Busyl-Iminen auf die Ergebnisse der Studie von HUDSON *et al.*, die den Mechanismus im Fall der *O*-(*tert*-Butylsulfinyl)oxime jedoch nicht untersucht haben.^[145]

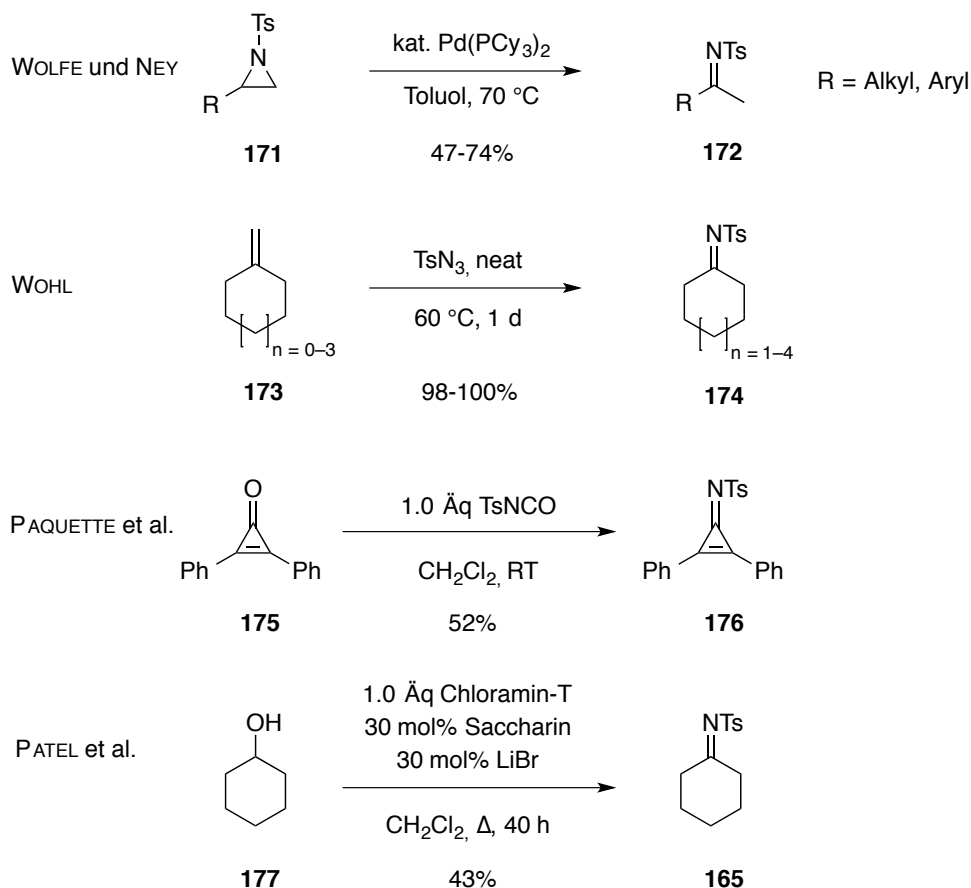
Über das Oxim verläuft auch die Synthesestrategie zu *N*-Phosphinoyl-Iminen, die HUTCHINS *et al.* unter anderem zur Bildung des α,β -ungesättigte cyclischen *N*-Phosphinoyl-Ketimins **170** nutzten (Schema 71).^[146] HUTCHINS *et al.* konnten die Produkte der Iminbildung jedoch nicht isolieren und setzten die Rohprodukte daher direkt als Substrate in der Untersuchung diastereoselektiver Hydrierungen ein, die erhaltenen Amide konnten isoliert und aufgereinigt werden.



Schema 71: Synthese des *N*-Phosphinoyl-Imins **170** durch HUTCHINS *et al.*^[146]

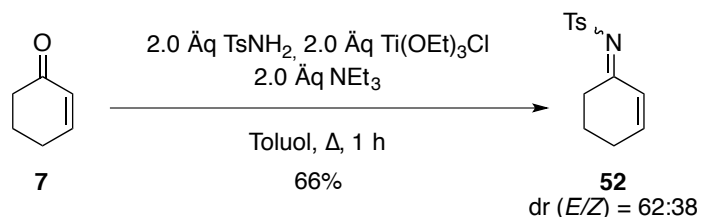
Daneben sind weitere Methoden zur Synthese von *N*-Sulfonyl-Iminen bekannt, die jeweils bislang nur geringe Bedeutung erfahren haben (Schema 72). Über eine Palladium-katalysierte Isomerisierung terminaler *N*-Tosyl-Aziridine sind die entsprechenden Methyl-substituierten Ketimine in moderaten Ausbeuten zugänglich.^[147] WOHL sowie ABRAMOVITCH *et al.* gelang durch die Umsetzung von internen und terminalen Alkenen mit Arylsulfonylaziden die Synthese mehrerer von Cycloalkanonen abgeleiteter *N*-Sulfonyl-Imine in sehr guten Ausbeuten, die erhaltenen Produkte konnten wegen der hohen Neigung zur Hydrolyse jedoch nicht als Reinstoff isoliert werden.^[148,149] Unter sehr milden Reaktionsbedingungen konnten zudem PAQUETTE *et al.* die Cycloaddition von Arylisocyanaten an das hochreaktive Cyclopropenon-Derivat **175** durchführen.^[150] Neben diesen in den 1970er und 1980er Jahren entwickelten Methoden stellt die Oxidation primärer Alkohole mit Chloramin-T in Gegenwart eines Saccharin/LiBr-Komplexes eine moderne Variante zur Synthese von *N*-Tosyl-Iminen dar. Während aus den Umsetzungen primärer Alkohole die entsprechenden Aldimine in durchweg guten Ausbeuten erhalten wurden, zeigte sich in der Umsetzung von Cyclohexanol

(177) bereits eine deutlich verminderte Reaktivität mit nur 43% isolierter Ausbeute des Ketimins **165**.^[151]

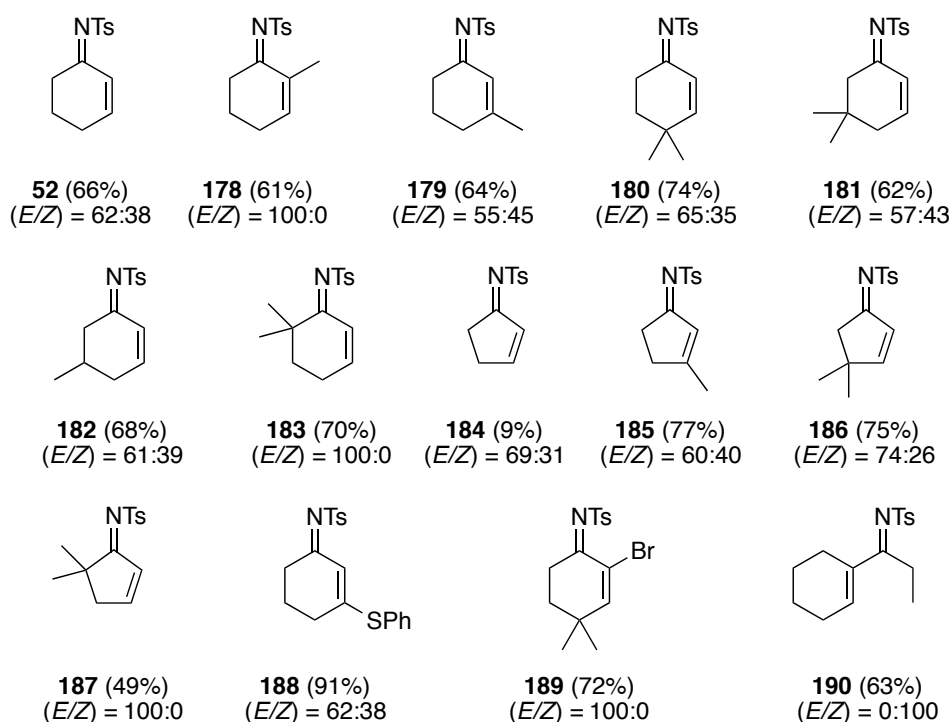


Schema 72: Übersicht weiterer synthetischer Zugänge zu *N*-Sulfonyl-Iminen.^[147,148,150,151]

Um die Substratklasse der cyclischen α,β -ungesättigten *N*-Sulfonyl-Imine synthetisch zu erschließen, untersuchte HIRNER in der Arbeitsgruppe VON ZEJSCHWITZ die Bildung eines *N*-Tosyl-Imins aus Cyclohexenon (**7**) mit Tosylamid unter verschiedenen Reaktionsbedingungen. Unter optimierten Bedingungen konnte er so mit 2.0 Äquivalenten der starken Lewis-Säure $\text{Ti}(\text{OEt})_3\text{Cl}$ in Kombination mit 2.0 Äquivalenten NEt_3 in siedendem Toluol das *N*-Tosyl-Imin **52** darstellen. Das Produkt erwies sich als stabil gegenüber der Aufreinigung an Silica und wurde nach Umkristallisation als farbloser, kristalliner Feststoff in 66% Ausbeute erhalten (Schema 73).


 Schema 73: Synthese des α,β -ungesättigten *N*-Tosyl-Ketamins **52** durch HIRNER.^[41]

Die Methode konnte von HIRNER und Anderen in der Folge auf die Umsetzung von Methyl-substituierten Cyclohexenon-Derivaten ausgeweitet werden (Abbildung 4). Als problematischer erwies sich aber die Umsetzung von Cyclopentenon (**46**): Während die geminal dimethylsubstituierten *N*-Tosyl-Imine aus Cyclopentenon-Derivaten in guten Ausbeuten zugänglich waren, gelang die Synthese des *N*-Tosyl-Imins **184** aus **46** nur einmalig in 9% Ausbeute. Versuche der Reproduktion dieses Ergebnisses führten zur vollständigen Zersetzung des Startmaterials unter den Reaktionsbedingungen.


 Abbildung 4: Nach der Methode von HIRNER in der Arbeitsgruppe VON ZEJSCHWITZ dargestellte *N*-Tosyl-Ketamine.

Die problematische Umsetzung von Cyclopentenon zeigt die Limitierung der entwickelten Methode. Zwar konnten mehrere enolisierbare und cyclische Enone in die entsprechenden aktivierten *N*-Tosyl-Imine überführt werden, sowohl Produkte als auch Edukte sind aber gute

Michael-Akzeptoren. Die harschen Reaktionsbedingungen der durch HIRNER entwickelten Umsetzung von Cycloalkanonen mit Tosylamid in Gegenwart der starken Lewis-Säure $\text{Ti}(\text{OEt})_3\text{Cl}$ begünstigen unerwünschte Nebenreaktionen. So sind unter anderem eine 1,4-Addition von Tosylamid an das Cycloalkanon oder auch Di- und Polymerisationen des Substrats als Nebenreaktion denkbar (vgl. Schema 65, Seite 69).

Besonders empfindliche Substrate, die leicht in β -Position nucleophil angegriffen werden können, sind daher mit dieser Methode nicht zu den entsprechenden *N*-Tosyl-Iminen umsetzbar.

Diese Methode stellte zu Beginn der eigenen Arbeiten aber den einzigen bekannten Zugang zu enolisierbaren, α,β -ungesättigten *N*-Tosyl-Ketimininen aus Cycloalkanonen dar. Daher bestand ein Bedarf zur Entwicklung alternativer Zugänge zu aktivierten, cyclischen, α,β -ungesättigten Ketimininen unter milden Bedingungen. Dabei sollten insbesondere stark Lewis-saure Medien und hohe Temperaturen vermieden werden, um mit den Methoden auch empfindliche Cycloalkanone umsetzen zu können.

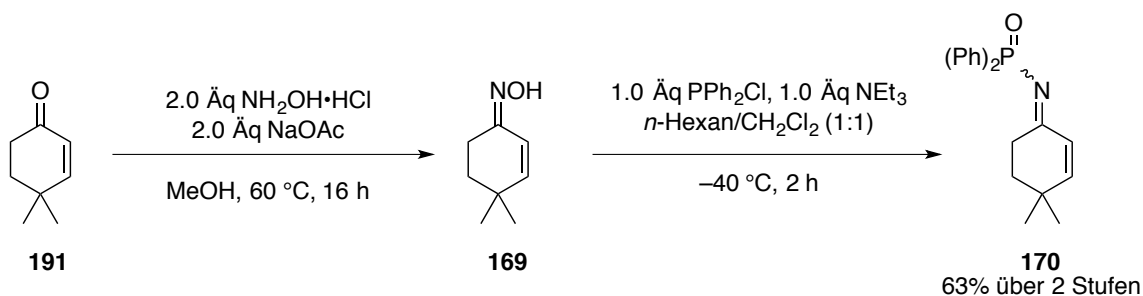
I. Untersuchung synthetischer Zugänge zu aktivierten Ketimininen

Teile dieses Kapitels wurden bereits vorab publiziert: S. Hirner, J. Westmeier, S. Gebhardt, C. H. Müller, P. von Zezschwitz, *Synlett* **2014**, 25, 1697-1700.^[41]

I.1 Zugänge über Umlagerungen und Cycloadditionen

Die von CHARETTE berechneten LUMO-Energien des *N*-Phosphinoyl-Aldimins im Vergleich zum entsprechenden *N*-Tosyl-Aldimin (vgl. Abbildung 3, Seite 61) legen nahe, dass *N*-Phosphinoyl-Imine schlechter nucleophil angreifbar sein sollten als die analogen *N*-Tosyl-Imine. Da von den *N*-Tosyl-Iminen, die durch HIRNER dargestellt wurden, die Stabilität gegenüber einer Aufreinigung an Silica bekannt war, ließ dies auch eine ähnliche oder stärker ausgeprägte Stabilität der *N*-Phosphinoyl-Imine vermuten. HUTCHINS *et al.* konnten wiederum in ihren Arbeiten zwar mehrere substituierte *N*-Phosphinoyl-Imine aus den entsprechenden Oximen darstellen, isolierten diese jedoch wegen Stabilitätsbedenken nicht.^[146]

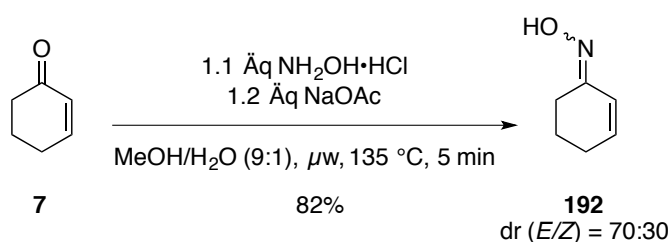
In den eigenen Arbeiten wurde daher zunächst die Synthese des *N*-Phosphinoyl-Imins **170** unter den Bedingungen von HUTCHINS *et al.* reproduziert, um Aussagen über die Stabilität gegenüber einer Aufreinigung und Lagerung zu erhalten. **170** erwies sich als stabil gegenüber der Aufreinigung über Silica und konnte in 63% Ausbeute isoliert werden (Schema 74). Das isolierte Produkt erwies sich zudem als bei $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ lagerstabil über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren.



Schema 74: Synthese und Isolierung des *N*-Phosphinoyl-Imins **170**.

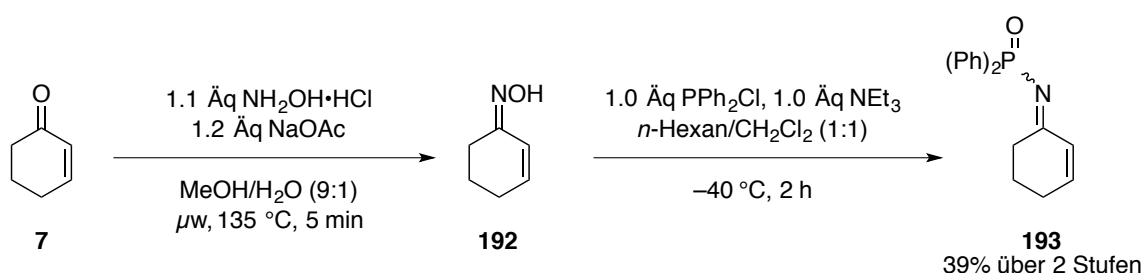
Aufgrund dieses Ergebnisses sollte auch das unsubstituierte, von Cyclohexenon (**7**) abgeleitete *N*-Phosphinoyl-Imin **193** synthetisiert werden, das bislang nicht literaturbekannt war. Die Synthese des Intermediats **192** aus **7** erwies sich in der Literatur unter den

klassischen Reaktionsbedingungen problematisch, mit $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ und NaOAc in Wasser ist die Bildung von **192** in einer Ausbeute von nur 35% beschrieben.^[152] Eine deutliche Verbesserung wurde jedoch unter Mikrowellen-Reaktionsbedingungen erreicht. KAMAKSHI und REDDY konnten so das Cyclohexenonoxim (**192**) bei einer Reaktionszeit von 1 Minute in 97% Ausbeute erhalten, auch das Cyclopentenonoxim (**194**) wurde unter diesen Bedingungen in 90% Ausbeute gebildet.^[153] Ähnliche Bedingungen wurden von KARLBERG *et al.* genutzt, die mit $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ und NaOAc in einem Gemisch $\text{MeOH}/\text{Wasser}$ (9:1) das Oxim **192** in 71% Ausbeute erhielten.^[154]



Schema 75: Synthese des Oxims **192** aus Cyclohexenon (**7**) unter Mikrowellen-Reaktionsbedingungen.

In Anlehnung an die Reaktionsbedingungen nach KARLBERG *et al.* konnte **192** unter Mikrowellen-Reaktionsbedingungen als Rohprodukt in quantitativer Ausbeute und nach Umkristallisation in 82% Ausbeute erhalten werden (Schema 75). Da bereits das Rohprodukt eine hohe Reinheit aufwies und eine Umkristallisation mit einem signifikanten Ausbeuteverlust verbunden war, wurde in den Folgearbeiten aber auf eine weitere Aufreinigung des Oxims verzichtet.



Schema 76: Synthese des *N*-Phosphinoyl-Imins **193** über das Oxim **192**.

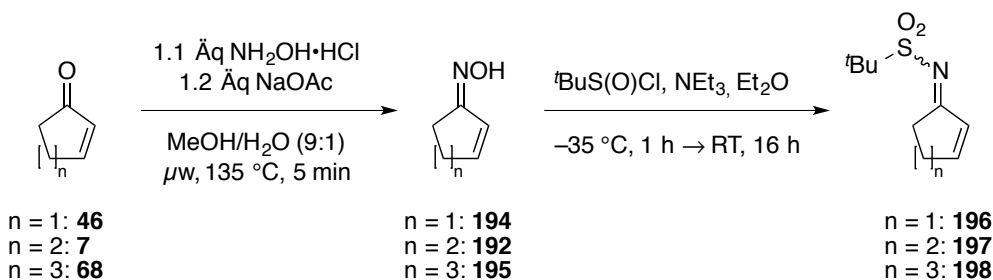
Unter den von HUTCHINS *et al.* publizierten Reaktionsbedingungen konnte auch das unsubstituierte *N*-Phosphinoyl-Imin **193** aus dem Oxim dargestellt werden (Schema 76). Dieses war hydrolyseempfindlicher und nicht durch Säulenchromatographie aufreinigbar,

konnte jedoch nach Umkristallisation in einer Ausbeute von 39% über beide Stufen erhalten werden.

Die Synthese von *N*-Sulfonyl-Ketiminen über die Hudson-Reaktion wurde von HUDSON *et al.*,^[142] BOGER *et al.*^[144] und WEINREB *et al.*^[145] demonstriert. Die Umsetzung α,β -ungesättigter Oxime zu den entsprechenden *N*-Sulfinyl-Ketiminen ist bislang jedoch noch nicht beschrieben worden.

Für die eigenen Arbeiten dienten die Ergebnisse von WEINREB *et al.* aus der Umsetzung des Cyclohexanon-Oxims zum abgeleiteten *N*-Busyl-Imin **166** als Ausgangspunkt. Aufgrund der bereits bekannten Stabilität des von Cyclohexanon (**7**) abgeleiteten *N*-Tosyl-Imins **52** wurde auch zur Untersuchung der Synthese entsprechender *N*-Busyl-Imine zunächst **7** als Modells substrat eingesetzt. Über die Stufen der Oximbildung und der anschließenden Umsetzung mit *tert*-Butylsulfinylchlorid konnte das *N*-Busyl-Imin **197** in einer Gesamtausbeute von 48% isoliert werden (Tabelle 13, Eintrag 1). Das Produkt ist als Reinsubstanz bei $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr lagerstabil, wohingegen bereits geringe Verunreinigungen durch Nebenprodukte der Reaktion die Zersetzung innerhalb weniger Tage zu nicht charakterisierbaren Abbauprodukten fördern.

Tabelle 13: Bildung der Oxime, Umsetzung der Rohprodukte in die *N*-Busyl-Imine **196-198**.



Eintrag	Cyclo- alkenon	Äq <i>t</i> BuS(O)Cl/NEt ₃	Ausbeute, ausgehend vom Cycloalkenon	dr ^a (<i>E/Z</i>)
1	7	2.0/1.5	48 %	62:38
2	46	2.0/1.5	0 %	--/-
3	46	1.1/1.6	20 %	70:30
4	68	1.0/1.5	25 %	56:44

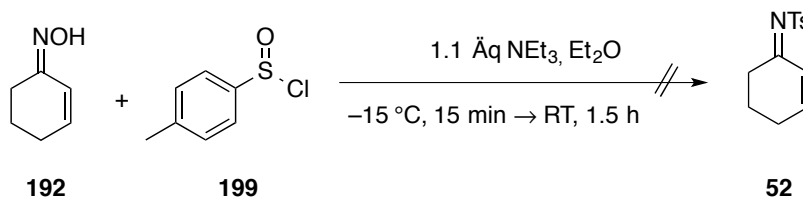
a: Aus dem ¹H NMR des Rohprodukts bestimmt.

Unter den zur Synthese des Oxims **192** genutzten Bedingungen konnte auch Cyclopentenon (**46**) quantitativ in das Oxim **194** überführt werden. In der weiteren Umsetzung von **194** unter den Bedingungen von WEINREB *et al.* wurde das *N*-Busyl-Imin **196** jedoch als stark verunreinigtes Rohprodukt erhalten, das an Silica nicht zersetzungsfrei aufgereinigt werden konnte und nicht lagerstabil war (Eintrag 2). Die Synthese und Aufreinigung von **196** in einer Ausbeute von 20% über beide Stufen gelang schließlich unter modifizierten Reaktionsbedingungen, die durch einen nur geringen Überschuss des Sulfinylchlorids die Bildung von Neben- und Abbauprodukten durch das Reagenz verminderten (Eintrag 3). Die Reaktionsmischung wurde zudem nicht mehr nach Filtration eingeeengt, sondern unmittelbar im Laufmittel aufgenommen und über Silica aufgereinigt.

Mit der erfolgreichen Synthese des zuvor nicht literaturbekannten Oxims **195** aus Cycloheptenon (**68**) konnte zudem das siebengliedrige *N*-Busyl-Imin **198** analog der Synthese von **196** in einer Ausbeute von 25% über beide Stufen erhalten werden (Eintrag 4). In der Umsetzung der Oxime zu den *N*-Busyl-Iminen **196-198** wurde in den Rohprodukten die Bildung der jeweils zugrunde liegenden Cycloalkanone sowie das Auftreten signifikanter Mengen nicht charakterisierbarer Zersetzungsprodukte beobachtet. Dies ist für die trotz jeweils vollständigen Umsatzes mäßigen Ausbeuten ausschlaggebend.

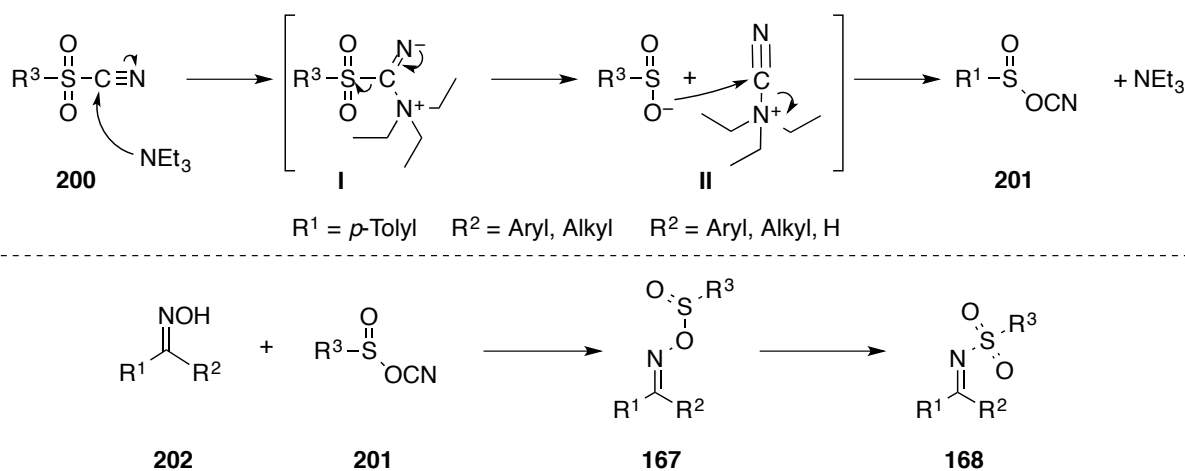
In Anlehnung an die erfolgreiche Synthese des von Cyclohexanon abgeleiteten *N*-Tosyl-Imins **165** durch HUDSON *et al.* wurde anschließend untersucht, ob auch das von Cyclohexanon abgeleitete *N*-Tosyl-Imin **52** durch diese Synthesestrategie darstellbar ist. Die Synthese dieser, bereits durch die von HIRNER entwickelte Methode bekannten, Verbindung sollte als Modell für die Bildung entsprechender fünf- und siebengliedriger *N*-Tosyl-Imine dienen.

Die Umsetzung des Oxims **192** mit *para*-Tolylsulfinylchlorid (**199**) führte jedoch nur zur Zersetzung des Startmaterials. Im ^1H NMR Spektrum des Rohprodukts war das *N*-Tosyl-Imin **52** nicht nachweisbar (Schema 77). Unter identischen Reaktionsbedingungen konnte jedoch parallel die bereits von HUDSON *et al.* beschriebene Bildung des *N*-Tosyl-Imins **165** reproduziert werden, aus dem ^1H NMR Spektrum des Rohprodukts der Umsetzung wurde dabei ein Produktanteil von 59% bestimmt.



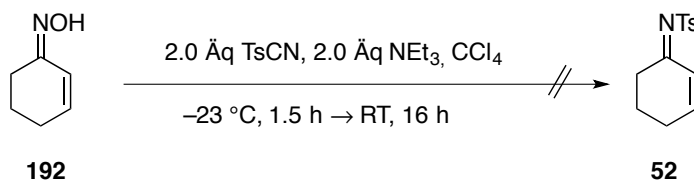
Schema 77: Versuch der Bildung des *N*-Tosyl-Imins **52** durch die Umsetzung des Oxims **192** mit *para*-Tolylsulfonylchlorid (**199**).

Das zur Synthese des Imins eingesetzte *para*-Tolylsulfonylchlorid (**199**) wird in der Literatur als nicht lagerstabil beschrieben.^[155] Da **199** zudem wegen der geringen Stabilität als Rohprodukt eingesetzt werden musste, konnte die Anwesenheit von Resten an SO_2Cl_2 aus der Synthese oder sonstiger Abbauprodukte von **199** nicht vollständig ausgeschlossen werden. Damit konnte nicht ausgeschlossen werden, dass die Zersetzung des Oxims **192** in der Umsetzung durch Verunreinigungen aus dem eingesetzten Sulfonylchlorid initiiert wurde. Um auszuschließen, dass die mangelnde Reinheit des Reagenzes für das Ergebnis der Umsetzung ausschlaggebend war, wurde die Synthese der für die Hudson-Reaktion relevanten Zwischenstufe, des *O*-sulfonylierten Oxims, daher über eine alternative Strategie untersucht. Die von BOGER *et al.* entwickelte Variante der Hudson-Reaktion wird mit Tosylcyanid durchgeführt, das durch ein tertiäres Amin zunächst zu einem *para*-Tolylsulfonyl-*iso*-cyanat isomerisiert, welches dann nucleophil von dem Oxim angegriffen wird (Schema 78).^[156] Das gebildete *O*-sulfonylierte Oxim **167** entspricht dann dem Intermediat der Hudson-Reaktion unter klassischen Bedingungen.



Schema 78: Isomerisierung des Tosylcyanids in der von BOGER *et al.* entwickelten Variante der Hudson-Reaktion, nach BARTON *et al.*^[156]

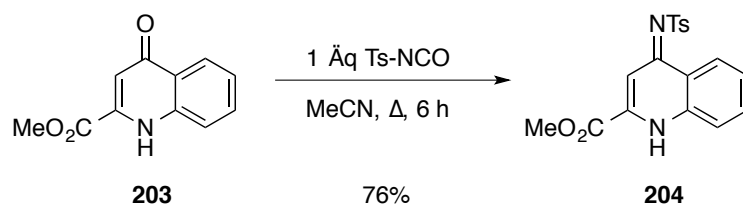
Die versuchte Darstellung des *N*-Tosyl-Imins **52** führte nach der Zugabe des Tosylcyanids und Erwärmen auf Raumtemperatur zur Ausbildung eines heterogenen Reaktionsgemisches, nach der Abtrennung von in organischen Lösungsmitteln unlöslichen Rückständen wurde die Zielverbindung nur in Spuren erhalten (Schema 79). Die Reproduktion der von BOGER *et al.* berichteten Bildung des *N*-Tosyl-Imins **165** durch Umsetzung von des Oxims **164** mit Tosylcyanid gelang hingegen mit einem Produktanteil von ca. 30% im ^1H NMR Spektrum des Rohprodukts.



Schema 79: Versuch der Bildung des *N*-Tosyl-Imins **52** nach der Methode von BOGER *et al.*

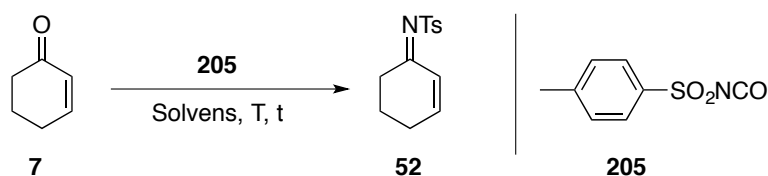
Da die Darstellung von **52** auch auf diesem Weg nicht erfolgreich war, liegt die Vermutung nahe, dass die Ursache im Mechanismus der Hudson-Reaktion liegt. Es ist dabei denkbar, dass der Mechanismus der Umlagerung abhängig ist vom Rest R^3 (vgl. Schema 70, Seite 72). Im Fall der in den eigenen Arbeiten untersuchten α,β -ungesättigten Substrate sollte die ionische Zwischenstufe **I** durch die sp^2 -Hybridisierung an R^1 aber nur wenig beeinflusst werden. Eine mögliche Erklärung für das beobachtete Reaktionsverhalten wäre aber, dass das im alternativen Modell vorliegende Radikal der Zwischenstufe **II** durch das Allylsystem an R^1 stabilisiert und wird und dann nicht mehr chemoselektiv zum *N*-Sulfonyl-Imin rekombiniert. Im Hinblick auf die in den eigenen Arbeiten erhaltenen Ergebnisse ist es daher möglich, dass in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster des eingesetzten Sulfonylchlorids beide diskutierten Reaktionspfade auftreten: die Umlagerung der *O*-(*tert*-Butylsulfonyl)oxime zu *N*-Busyl-Iminen könnte über die zwitterionische Zwischenstufe **I** verlaufen, während die Umlagerung der *O*-(*para*-Tolylsulfonyl)oxime über die Radikale **II** und **III** verläuft. Dies würde die Beobachtung, dass die Synthese der α,β -ungesättigten *N*-Busyl-Imine möglich ist, während das analoge *N*-Tosyl-Imin **52** über die Hudson-Reaktion in beiden durchführbaren Varianten nicht darstellbar ist, erklären.

Die von PAQUETTE *et al.* entwickelte Methode der Umsetzung von 2,3-Diphenylcyclopropanon mit Tosylisocyanat zum entsprechenden *N*-Tosyl-Imin (vgl. Schema 72)^[150] wurde später von WRIGHT aufgegriffen und erfolgreich für die Bildung des *N*-Tosyl-Imins **204** aus dem benzannelierten 4-Aza-Cyclohexanon-Derivat **203** genutzt (Schema 80).^[157]


 Schema 80: Bildung des *N*-Tosyl-Imins **204** durch Umsetzung von **203** mit Tosylisocyanat durch WRIGHT.^[157]

Die Reaktion mehrerer ähnlicher Derivate wurde von WRIGHT in Abhängigkeit der Löslichkeit des Edukts in 1,2-Dichlorethan oder MeCN durchgeführt, ohne dass sich ein Einfluss des Lösungsmittels auf die Reaktivität zeigte, der Reaktionsfortschritt konnte durch Abklingen der CO_2 -Gasentwicklung einfach verfolgt werden. Das Enon **203** ist durch die Benzannelierung jedoch nicht mit aliphatischen und enolisierbaren Cycloalkenonen vergleichbar. Durch die verhältnismäßig milden Reaktionsbedingungen und die formal ausschließliche Bildung von CO_2 als Nebenprodukt der Reaktion stellt diese Methode aber einen im Erfolgsfall eleganten Weg zur Bildung von *N*-Tosyl-Iminen dar.

In den eigenen Arbeiten wurde daher, basierend auf diesen Ergebnissen, untersucht, ob auch die Umsetzung des nicht durch Ringspannung oder entsprechende Substitution aktivierten Cyclohexenons (**7**) mit Tosylisocyanat (**205**) möglich ist.

 Tabelle 14: Untersuchung der Umsetzung von Cyclohexenon (**7**) mit Tosylisocyanat (**205**).


Eintrag	Solvens	T	t	Ergebnis ^a
1	Toluol, 1 M	100 °C	3 d	Partielle Zersetzung
2	Toluol, 10 M	100 °C	3 d	Zersetzung
3	Mesitylen, 10 M	150 °C	2 h	Partielle Zersetzung
4	<i>neat</i>	150 °C	2 h	Zersetzung

a: Abgeleitet aus den ^1H NMR Spektren der Rohprodukte.

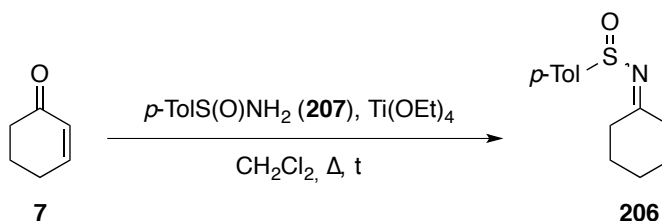
In einer 1 M Lösung von **7** mit einem Äquivalent **205** in Toluol zersetzte sich das Startmaterial unter Rückfluss über eine Reaktionszeit von 3 d teilweise, ohne dass jedoch Produktbildung beobachtet werden konnte (Tabelle 14, Eintrag 1). Eine erhöhte Konzentration führte unter ansonsten identischen Reaktionsbedingungen zur vollständigen Zersetzung des Startmaterials sowie der Polymerisation der in der Reaktionslösung enthaltenen Komponenten (Eintrag 2), weshalb im folgenden bei einer auf 150 °C erhöhten Reaktionstemperatur die Reaktionsdauer auf 2 h verkürzt wurde. Dies führte jedoch ebenfalls ausschließlich zur partiellen Zersetzung von **7** (Eintrag 3). Da die parallel durchgeführte Umsetzung in **205** als Lösungsmittel und Reaktand bereits nach einer Reaktionszeit von 2 h ebenfalls nur zur Zersetzung des Startmaterials führte (Eintrag 4), wurde dieser Syntheseweg nicht weiter untersucht.

I.2 Zugänge durch Kondensationen mit Cycloalkanonen

RUANO *et al.* konnten durch die Kondensation von *para*-Tolylsulfinamid mit ausgewählten Aldehyden und Ketonen in Gegenwart überstöchiometrischer Mengen der milden Lewis-Säure $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ die entsprechenden *N*-(*para*-Tolylsulfinyl)-Imine darstellen und diese anschließend mit *m*CPBA zu den *N*-Tosyl-Iminen oxidieren.^[141]

In Anlehnung an die Arbeiten zur Darstellung des cyclischen *N*-Sulfinyl-Imins **134** durch MCMAHON und ELLMAN^[131] sowie die Oxidation von *N*-Sulfinyl-Iminen durch RUANO *et al.*^[141] wurde in den eigenen Arbeiten daher ein möglicher Zugang zu cyclischen α,β -ungesättigten *N*-Tosyl-Iminen über diese zweistufige Synthesestrategie untersucht. Als Modellsubstrat wurde Cyclohexenon mit **207** unter Reflux bei verschiedenen Bedingungen umgesetzt und der Reaktionsverlauf durch Probenentnahme und ^1H NMR Spektrometrie verfolgt (Tabelle 15).

Die Umsetzung in Gegenwart von 2.0 Äquivalenten $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ in CH_2Cl_2 führt nach einer Reaktionslaufzeit von 2 d zu einer über das ^1H NMR berechneten Ausbeute von 25% (Tabelle 15, Eintrag 1), ein äquivalentes Ergebnis mit einer auf 28% bestimmten Ausbeute wurde in Gegenwart von 5.0 Äquivalenten $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ erhalten (Eintrag 2). Die Umsetzung von **7** in Gegenwart von 2.0 Äquivalenten der stärkeren Lewis-Säure $\text{Ti}(\text{OEt})_3\text{Cl}$, die von HIRNER erfolgreich für die Kondensation von **7** mit Tosylamid genutzt wurde, führte hier nur zur überwiegenden Zersetzung des Startmaterials ohne Produktbildung (Eintrag 3).

Tabelle 15: Optimierung der Kondensation von Cyclohexenon (**7**) mit *para*-Tolylsulfinamid (**207**).


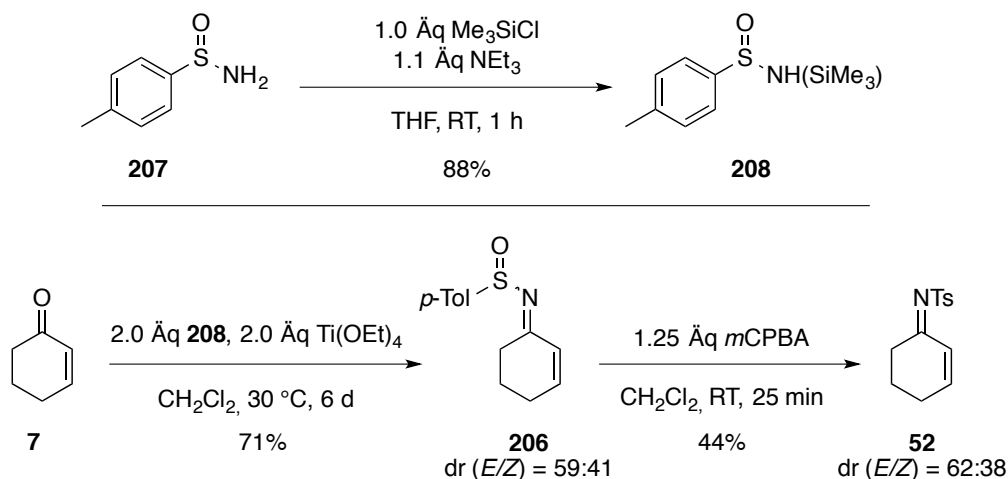
Eintrag	Äq <i>p</i> -TolS(O)NH ₂	Äq Ti(OEt) ₄	t	Ausbeute ^a
1	1.0	2.0	2 d	n.b. (25%)
2	1.0	5.0	2 d	n.b. (28%)
3	1.0	2.0 ^b	1 d	Zersetzung von 7
4	2.0	2.0	5 d	36% (42%)
5	5.0	2.0	5 d	32% (n.b.)

a: Ausbeuten in Klammern sind aus dem ¹H NMR berechnet. b: 2.0 Äq Ti(OEt)₃Cl als Lewis-Säure.

Mit 2.0 Äquivalenten Sulfinamid **207** konnte das Produkt **206** nach einer auf 5 d verlängerten Reaktionslaufzeit in einer Ausbeute von 36% isoliert werden (Eintrag 4), eine weitere Steigerung der Äquivalente an **207** führte hingegen mit 32% Ausbeute zu keiner Verbesserung (Eintrag 5).

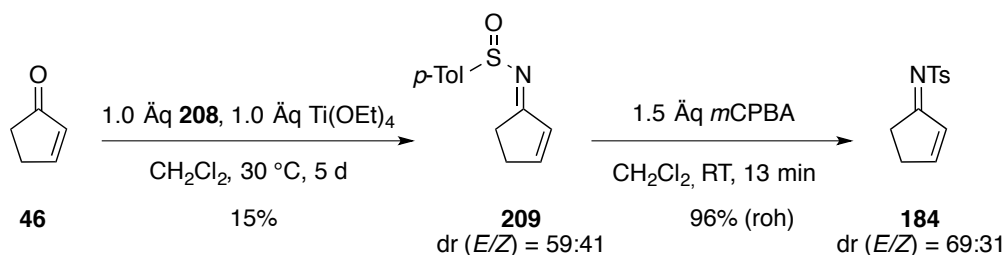
Die Umsetzungen wurden wegen der schlechten Löslichkeit des Amids **207** bei einer niedrigen Konzentration des Amids von $c = 0.2$ M durchgeführt. Um die Kondensation zum Imin durch eine höhere Konzentration der Reaktanden zu beschleunigen, wurde **207** mit Me₃SiCl in das mono-silylierte Sulfinylamid **208** überführt, das deutlich besser in Dichlormethan löslich ist (Schema 81).

Die Umsetzung von **208** mit Cyclohexenon (**7**) in Gegenwart von 2.0 Äquivalenten Ti(OEt)₄ konnte damit bei einer erhöhten Konzentration von $c = 0.5$ M im NMR-Rohr bei 30 °C durchgeführt und über No-D NMR-Spektrometrie zeitaufgelöst verfolgt werden. Die Reaktion erreichte erst nach 6 d fast vollständigen Umsatz, nach der Aufreinigung wurde das *N*-Sulfinyl-Imin **206** in 71% Ausbeute erhalten. Die nachfolgende Oxidation mit umkristallisierter, wasserfreier *m*CPBA führte in 44% Ausbeute zum *N*-Tosyl-Imin **52** (Schema 81), womit diese Synthesestrategie erstmals erfolgreich zur Bildung eines cyclischen, α,β -ungesättigten *N*-Tosyl-Imins angewendet werden konnte.


 Schema 81: Bildung des mono-silylierten Amids **208**, Umsetzung mit Cyclohexenon zum *N*-Tosyl-Imin **52**.

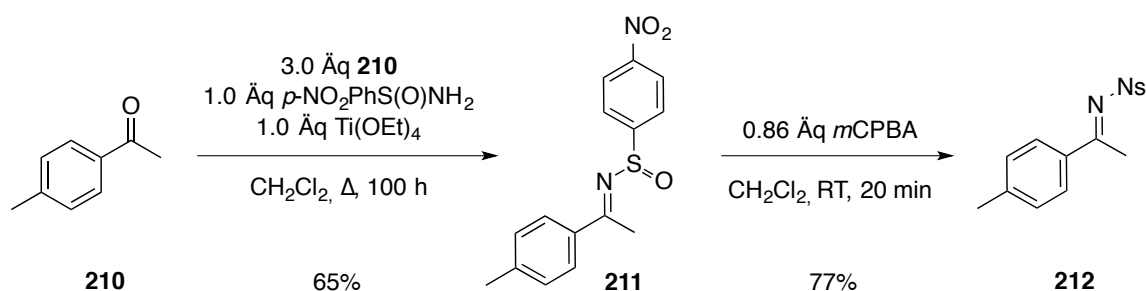
Als Nebenreaktion der Oxidation mit *m*CPBA ist die Epoxidierung der C,N-Doppelbindung möglich, wie sie von RUANO *et al.* auch als direkte Folgechemie der Oxidation eines *N*-Sulfinyl-Imins zum *N*-Sulfonyl-Imin für die Synthese der *N*-Tosyl-Oxaziridine beschrieben wurde.^[158] Sehr gute Ergebnisse wurden dort jedoch nur mit einem *m*CPBA/KOH-System erhalten, wobei durch Deprotonierung die Nucleophilie der Persäure erhöht wurde. Unter den in den eigenen Arbeiten verwendeten Reaktionsbedingungen war die Epoxierung daher nicht als dominierende Nebenreaktion zu erwarten.

Die gute Löslichkeit des mono-silylierten Sulfinylamids **208** bei RT in CH_2Cl_2 ermöglichte auch die Umsetzung von Cyclopentenon (**46**) zum *N*-Sulfinyl-Imin **209**. Trotz einer Reaktionslaufzeit von 5 d wurde aber kein vollständiger Umsatz erzielt und die Reaktion wegen der zunehmenden Bildung von Nebenprodukten schließlich abgebrochen. Das in einer Ausbeute von 15% isolierte *N*-Sulfinyl-Imin **209** wurde daraufhin mit 1.5 Äquivalenten umkristallisierter, wasserfreier *m*CPBA zum *N*-Sulfonyl-Imin **184** umgesetzt, das in einer Rohausbeute von 96% als weitgehend saubere Verbindung erhalten wurde (Schema 82). Beim Versuch der Aufreinigung über Silica trat aber vollständige Zersetzung auf und es wurden nur nicht charakterisierte Zersetzungsprodukte sowie Tosylamid isoliert.

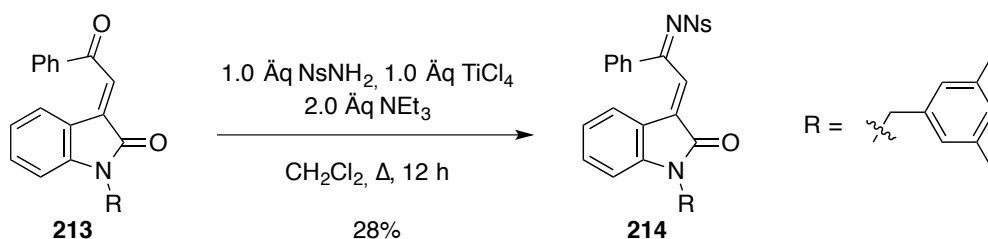

 Schema 82: Synthese des von Cyclopentenon (**46**) abgeleiteten *N*-Tosyl-Imins **184**.

Da auch mit dem Sulfinylamid **208**, als im Vergleich zu Tosylamid besserem Nucleophil, kein vollständiger Umsatz in Gegenwart von Ti(OEt)_4 erreicht werden konnte, wurde auf die Umsetzung von **46** mit Tosylamid in Gegenwart von Ti(OEt)_4 verzichtet.

Diese Synthesestrategie, nach der zunächst unter milderen Reaktionsbedingungen die *N*-Sulfinyl-Imine gebildet und anschließend weiter oxidiert werden, wurde in der Literatur auch zur Bildung des *N*-(*para*-Nitrophenylsulfinyl)-Imins (*N*-Nosyl-Imins) **212** genutzt. Die Synthese eines *N*-Nosyl-Ketamins wurde erstmals 2011 von HAYASHI *et al.* am Beispiel der Umsetzung von *para*-Methylbenzophenon (**210**) beschrieben (Schema 83).^[111] Nach einer Reaktionszeit von über 4 d wurde dort das im Überschuss eingesetzte Keton in einer guten Ausbeute von 65% in das *N*-Sulfinyl-Imin **211** überführt und anschließend mit einem leichten Unterschuss *m*CPBA zum *N*-Nosyl-Imin **212** oxidiert.

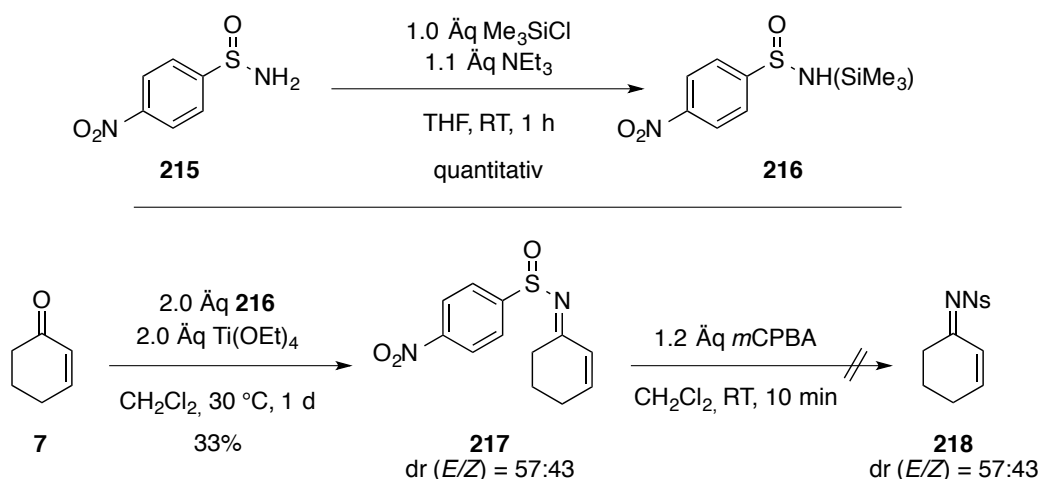

 Schema 83: Synthese des *N*-Nosyl-Imins **212** über das *N*-Sulfinyl-Imin durch HAYASHI *et al.*^[111]

Erst 2014 wurde zwar auch die direkte Kondensation von Nosylamid mit einem α,β -ungesättigten und nicht enolisierbaren Keton in Gegenwart von TiCl_4 mit einer mäßigen Ausbeute von 28% berichtet (Schema 84).^[159] Da aus den Arbeiten von HIRNER aber bereits bekannt ist, dass Cyclohexenon (**7**) in Gegenwart von TiCl_4 zersetzt wird, ist diese Methode nicht zur Darstellung des *N*-Nosyl-Imins aus enolisierbaren Enonen wie **7** geeignet.



Schema 84: Kondensation von Nosylamid mit einem Enon in Gegenwart von TiCl_4 und NEt_3
nach ZHANG *et al.*^[159]

In den eigenen Arbeiten wurde **7** mit dem mono-silylierten Sulfinamid **216** in Dichlormethan bei 30 °C in Gegenwart von $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ umgesetzt und trotz unvollständigen Umsatzes nach 1 d wegen der zunehmenden Bildung von Nebenprodukten aufgearbeitet (Schema 85). Beim Versuch der Aufreinigung durch wiederholte Säulenchromatographie über neutrales Aluminiumoxid (Brockmann-Aktivität III) konnte das Produkt aber nicht von jeweils durch Hydrolyse bei der Aufreinigung entstehendem Cyclohexanon abgetrennt werden.



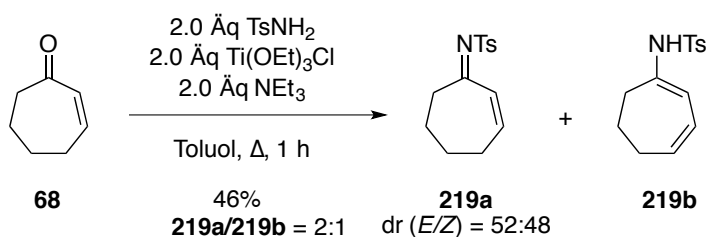
Schema 85: Versuchte Darstellung des *N*-Nosyl-Imins **218** über das *N*-Sulfinyl-Imin **217**.

In einer Wiederholung der Bildung von **217** wurde daher nach einmaliger Säulenchromatographie aus dem über das ^1H NMR ermittelten Verhältnis beider Komponenten die Ausbeute an **217** auf 33% berechnet und das Produkt als Gemisch in der Oxidation mit *m*CPBA eingesetzt. Unter den Reaktionsbedingungen mit 1.2 Äquivalenten *m*CPBA in CH_2Cl_2 konnte dabei nach einer Reaktionsdauer von 10 min vollständiger Umsatz zu **218** erreicht werden. Beim Versuch der Säulenchromatographie über neutrales Aluminiumoxid (Brockmann-Aktivität III) zersetzte sich das Produkt jedoch vollständig.

Diese äußerst ausgeprägte Empfindlichkeit des Imins **218** gegenüber Nucleophilen, derentwegen bereits Feuchtigkeitsspuren zur vollständigen Zersetzung durch Hydrolyse führen, ist ein wesentliches Merkmal der starken Aktivierung des Ketimins. Damit stellt **218** zwar ein für die Addition nicht-stabilsierter Nucleophile interessantes Substrat dar, ist jedoch zu instabil.

In der Bildung der *N*-Sulfinyl-Imine **206** und **209** wurde die Effizienz dieser Synthesestrategie durch die langen benötigten Reaktionszeiten eingeschränkt. Da Cycloheptonon (**68**) weniger polymerisationsempfindlich als Cyclopentenon (**46**) ist, erschien hier die Bildung des entsprechenden *N*-Tosyl-Imins **219** durch Kondensation von **68** mit Tosylamid in Gegenwart von $\text{Ti}(\text{OEt})_3\text{Cl}/\text{NEt}_3$ aussichtsreich.

Der Reaktionsverlauf wurde durch Mikroaufarbeitungen und ^1H NMR-Messungen der erhaltenen Proben verfolgt, wobei bereits nach 1 h vollständiger Umsatz zu beobachten war. Das gebildete Produkt wurde als Gemisch aus dem Imin **219a** sowie einer zunächst nicht charakterisierten Enamid-Form erhalten (Schema 86). Diese wurde später von GEBHARDT dem β,γ -ungesättigten Enamid **219b** zugeordnet.^[160] Das Gemisch beider Produkte konnte durch Säulenchromatographie an Silica nicht getrennt werden, da eine weitere Isomerisierung von **219a** zu dem offenbar thermodynamisch stabileren Enamid **219b** auftrat.

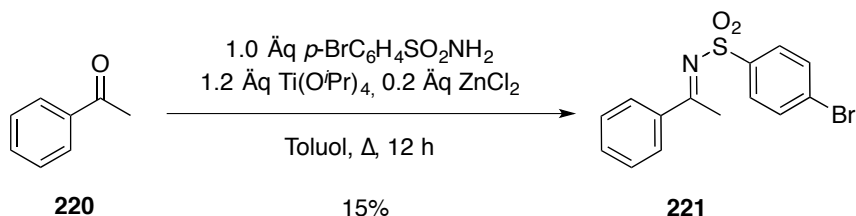


Schema 86: Synthese des siebengliedrigen *N*-Tosyl-Imins **219a** unter den Reaktionsbedingungen nach HIRNER.

Für Additionsreaktionen nicht-stabilsierter Nucleophile an aktivierte Ketimine, die die Hauptmotivation für die Synthese entsprechender Imine sind, ist das dargestellte *N*-Tosyl-Imin **219a** durch die Neigung der Isomerisierung zum Enamid **219b** aber nicht einsetzbar. Daher wurde diese Umsetzung nicht weiter verfolgt und optimiert.

Basierend auf dem Ergebnis, dass das *N*-Tosyl-Imin **52** stabil gegenüber der Aufreinigung über Silica und einer Umkristallisation ist, das *N*-Tosyl-Imin **218** jedoch bereits durch Feuchtigkeitsspuren hydrolysiert wird, könnte das *N*-(*para*-Bromphenylsulfonyl)-Imin

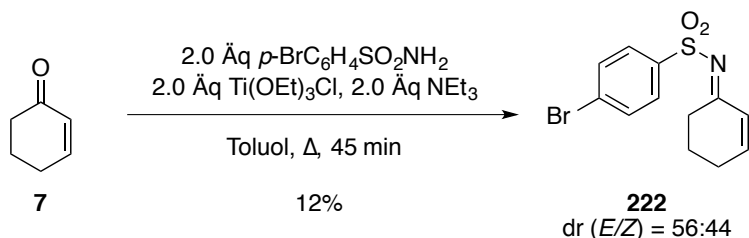
(*N*-Brosyl-Imin) **222** einen Kompromiss aus Aktivierung des Imins auf der einen und der Stabilität gegenüber Nucleophilen auf der anderen Seite darstellen. Die Synthese eines *N*-Brosyl-Imins wurde bereits am Beispiel der Umsetzung von Benzophenon (**220**) mit *para*-Bromphenylsulfonylamid durch NAKAMURA *et al.* demonstriert (Schema 87).^[161]



Schema 87: Synthese des *N*-Brosyl-Ketimins **221** durch NAKAMURA *et al.*^[161]

Die geringe erhaltene Ausbeute von 15% bei diesem Substrat spricht jedoch, verglichen mit der Ausbeute von 50% über zwei Stufen in der Synthese des *N*-Nosyl-Imins **212** durch HAYASHI *et al.*, für eine geringere Stabilität des Produkts oder eine zu niedrige Nucleophilie des eingesetzten Amids für die angestrebte Kondensationsreaktion.

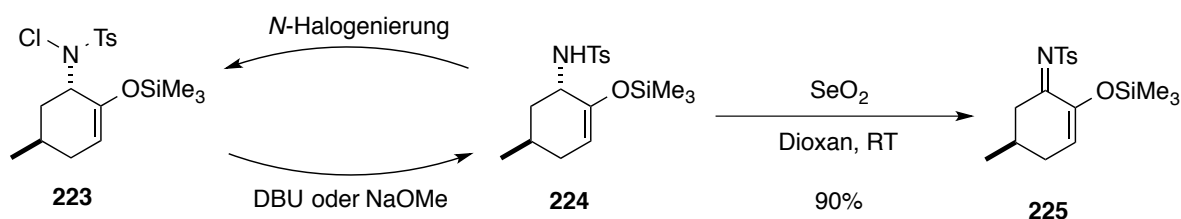
Die Umsetzung von Cyclohexenon (**7**) mit *para*-Bromphenylsulfonylamid in Gegenwart von $\text{Ti(OEt)}_3\text{Cl}/\text{NEt}_3$ führte unter Rückfluss in Toluol innerhalb von 45 min zu vollständigem Umsatz und der überwiegenden Bildung der Zielverbindung (Schema 88). Beim Versuch der Aufreinigung durch Säulenchromatographie über Aluminiumoxid trat aber bereits überwiegende Zersetzung durch Hydrolyse ein und es konnten nur 12% des Imins **222** isoliert werden. Durch Umkristallisation konnte keine weitere Aufreinigung erreicht werden, da sich auch dabei **222** partiell zersetzte.



Schema 88: Synthese des *N*-Brosyl-Imins **222** durch die Kondensation von Cyclohexenon (**7**) mit *para*-Bromphenylsulfonylamid.

I.3 Zugang über die Oxidation von Allylamiden

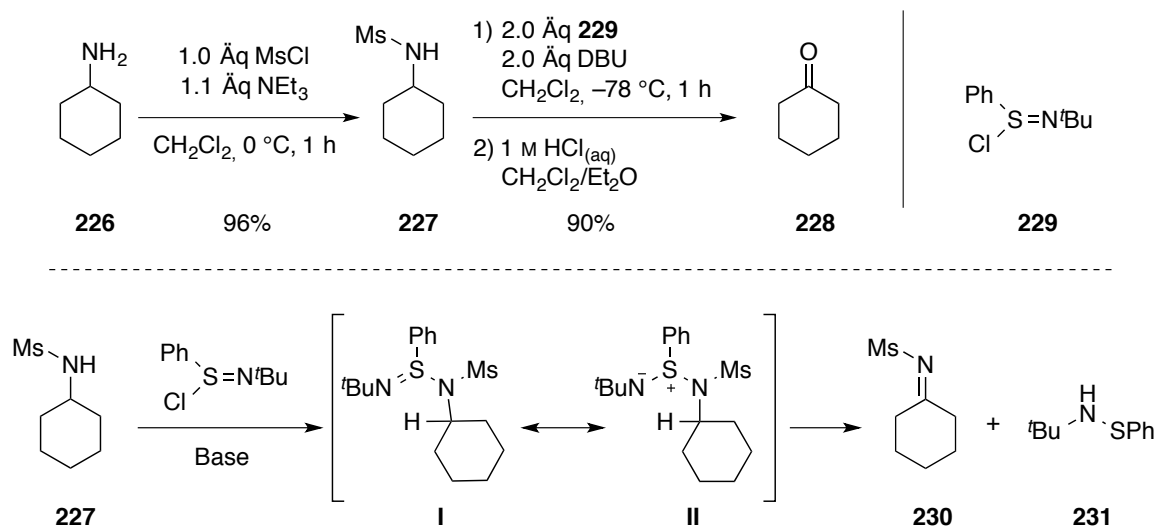
Einen vollkommen anderen Zugang zu *N*-Tosyl-Iminen stellt die Oxidation von sekundären Amiden zu den entsprechenden Iminen dar. Diese Strategie wurde 1990 von MAGNUS und MUGRAGE zur Oxidation des cyclischen *N*-Tosyl-Allylamids **224** in das entsprechende *N*-Tosyl-Imin **225** genutzt: mit SeO_2 gelang die Oxidation in das entsprechende α,β -ungesättigte Ketimin in 90% Ausbeute (Schema 89).^[162] Hingegen führten die *N*-Halogenierung zu **223** und nachfolgende Umsetzung mit DBU oder NaOMe lediglich zur Reisolierung des eingesetzten Startmaterials **224**.



Schema 89: Oxidation des Allylamids **224** zum *N*-Tosyl-Imin **225** mit SeO_2 durch MAGNUS und MUGRAGE.^[162]

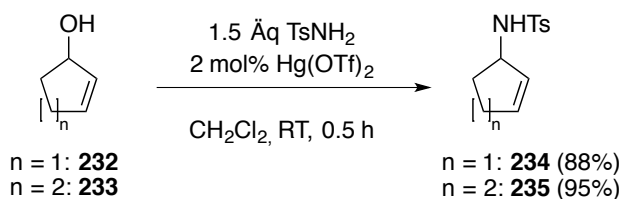
Eine alternative Oxidation von sekundären Amiden zu *N*-Sulfonyl-Iminen wurde von der Arbeitsgruppe um MUKAIYAMA berichtet, denen die Oxidation von *N*-Mesityl-Amiden in die entsprechenden *N*-Mesityl-Imine mit dem in der eigenen Gruppe entwickelten Oxidationsmittel **229** gelang (Schema 90).^[163] Die gebildeten Produkte wurden jedoch nicht als Imin isoliert, sondern, wegen der ausgeprägten Empfindlichkeit und damit verbundenen Schwierigkeiten in der Handhabung, umgehend zu den entsprechenden Ketonen hydrolysiert.

Die mechanistisch der Swern-Oxidation ähnliche Transformation verläuft bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ unter sehr milden Reaktionsbedingungen und bietet sich daher auch zur Bildung empfindlicher *N*-Tosyl-Imine an. Die Arbeitsgruppe um MUKAIYAMA konnte für die Reaktion nachweisen, dass sie intramolekular und mutmaßlich über einen Zerfall der zwitterionischen Zwischenstufe **II** verläuft. Die Aufreinigung wird durch das dabei aus dem Reagenz gebildete Nebenprodukt **231** erschwert, das nicht stabil ist und zu mehreren Folgeprodukten weiter reagiert, die kaum abtrennbar sind.



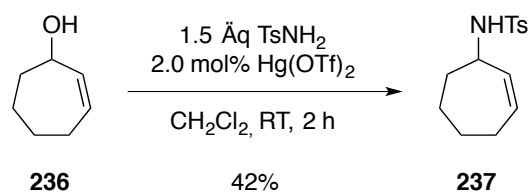
Schema 90: Oxidation des *N*-Sulfonyl-Amids **227** mit *N*-tert-Butylphenylsulfinimidoylchlorid (**229**) durch MUKAIYAMA *et al.* zum *N*-Sulfonyl-Imin **230**, anschließende Hydrolyse zum Keton. Mechanismus der Reaktion, abgeleitet vom postulierten Mechanismus zur Oxidation von Alkoholen.^[163]

Ein als Ausgangspunkt für darauf aufbauende eigene Arbeiten notwendiger Zugang zu cyclischen *N*-Tosyl-Allylamiden wurde 2011 von YAMAMOTO *et al.* publiziert.^[164] Über eine Hg-katalysierte Umsetzung von sekundären Allylalkoholen konnten die entsprechenden Allylamide in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden, wobei auch die fünf- und sechsgliedrigen Allylalkohole **232** und **233** in die entsprechenden Allylamide überführt werden konnten (Schema 91).



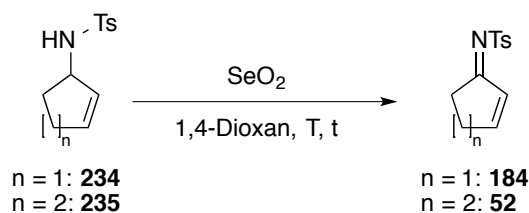
Schema 91: Synthese der Allylamide **234** und **235** durch die Quecksilber-katalysierte Umsetzung der entsprechenden Allylalkohole durch YAMAMOTO *et al.*^[164]

In den eigenen Arbeiten konnte diese Methode als effizienter Zugang zu cyclischen *N*-Tosyl-Allylamiden genutzt und auf die Bildung des siebengliedrigen Derivats **237** erweitert werden (Schema 92). Die im Vergleich zu den fünf- und sechsgliedrigen Derivaten **234** und **235** geringere Ausbeute lässt die Methode aber vor allem als Zugang zum von Cyclopentenon (**46**) abgeleiteten *N*-Tosyl-Imin aussichtsreich erscheinen, das über andere Methoden bislang nicht als isolierte Verbindung in guten Ausbeuten darstellbar war.


 Schema 92: Synthese des siebengliedrigen *N*-Tosyl-Allylamids **237** durch eine Hg-katalysierte Reaktion.

Die Oxidation der erhaltenen *N*-Tosyl-Allylamide in die entsprechenden Imine wurde zunächst mittels der von MAGNUS und MUGRAGE berichteten Umsetzung mit SeO_2 untersucht. Diese konnten so in 1,4-Dioxan bei RT ein substituiertes Allylamid in 90% Ausbeute zum entsprechenden *N*-Tosyl-Imin oxidieren (vgl. Schema 89, Seite 91).

In den eigenen Arbeiten wurden zur Untersuchung dieser Oxidationsmethode die in guten Ausbeuten zugänglichen Allylamide **234** und **235** eingesetzt (Tabelle 16).

 Tabelle 16: Versuche zur Oxidation der *N*-Cycloalkenyltosylamide **234** und **235** mit Selendioxid.


Eintrag	Substrat	Äq SeO_2	T	t	Ausbeute
1	235	1.1	RT	1 h	kein Umsatz
2	235	1.3	80 °C	3 h	10% ^a
3	234	5.0	RT	16 h	kein Umsatz ^b
4	234	1.9	80 °C	20 h	Zersetzung

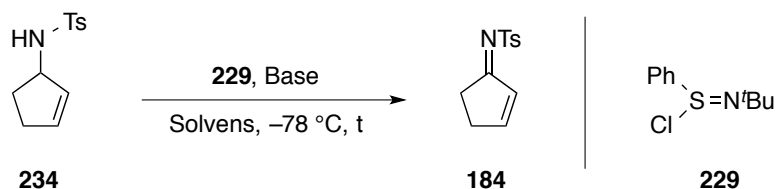
a: 8% **235** reisoliert. b: **234** quantitativ reisoliert.

Bei RT führte der Versuch der Oxidation des Amids **235** mit 1.1 Äquivalenten SeO_2 innerhalb von 1 h zu keinem Umsatz (Tabelle 16, Eintrag 1). Bei einer Temperatur von 80 °C und einer auf 3 h verlängerten Reaktionsdauer konnte das Imin **52** zwar in 10% Ausbeute isoliert werden, jedoch wurde der überwiegende Teil des Startmaterials unter den Reaktionsbedingungen zersetzt und es konnten nur 8% des Amids **235** reisoliert werden (Eintrag 2). Auch die Umsetzung des Amids **234** führte bei RT trotz eines größeren Überschusses an SeO_2 und einer Reaktionsdauer von 16 h zu keinem Umsatz und das Edukt wurde quantitativ reisoliert (Eintrag 3). Aus der zudem untersuchten Umsetzung des Amids **234** bei 80 °C

konnten nur nicht charakterisierbare Nebenprodukten isoliert werden, wobei die Reaktionsverfolgung per DC dabei keine Hinweise auf eine der Zersetzung vorgelagerte Produktbildung lieferte (Eintrag 4).

Das beobachtete Reaktionsverhalten der Amide **234** und **235** weicht damit deutlich von der beschriebenen Reaktivität des Amids **224** ab. Neben der an **224** durch die OSiMe₃-Gruppe erhöhten Elektronendichte an der Doppelbindung kann dies darin begründet sein, dass das in **224** enthaltene Sauerstoffatom als aktives Volumen am Mechanismus der Oxidation beteiligt ist.

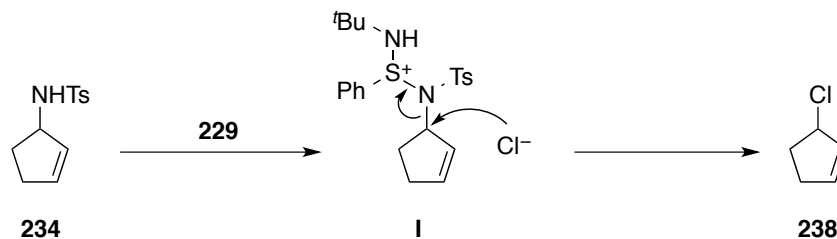
Tabelle 17: Versuche zur Oxidation des *N*-Cycloalkenyltosylamids **234** mit *N*-*tert*-Butylphenylsulfinimidoylchlorid (**229**).



Eintrag	Äq 229	Base (Äq)	Solvens	t	Verhältnis ^a 184:234
1	2.0	DBU (2.0)	CH ₂ Cl ₂	50 min	0:100
2 ^b	1.5	DBU (2.0)	CH ₂ Cl ₂	3 h	0:100
3	1.0	NaH (1.0)	THF	50 min	55:45
4	1.5	NaH (1.5)	THF	50 min	> 95:5

a: Aus dem ¹H NMR Spektrum des Rohprodukts bestimmt. b: Reaktion bei Raumtemperatur.

Als alternatives Verfahren wurde daher die Oxidation des Amids **234** mit dem in der Arbeitsgruppe um MUKAIYAMA entwickelten Reagenz **229** untersucht. In Anlehnung an die von MUKAIYAMA *et al.* berichteten Reaktionsbedingungen wurde die Umsetzung zunächst bei –78 °C mit DBU als Base durchgeführt (Tabelle 17, Eintrag 1). Das Rohprodukt enthielt jedoch neben **234** ausschließlich nicht charakterisierbare Zersetzungsprodukte. Auch die Wiederholung bei RT mit einem Überschuss DBU in Bezug auf **234** und einer auf 3 h verlängerten Reaktionsdauer führte zum partiellen Abbau des Startmaterials (Eintrag 2), vermutlich durch Bildung des instabilen Allylchlorids **238**, das in der Umsetzung als Nebenprodukt einer S_N-Reaktion entstehen kann (Schema 93).



Schema 93: Mögliche Bildung des Allylchlorids **238** als Nebenreaktion in der Oxidation des Allylamids **234**.

Bei der Oxidation mit **229** erfolgt, abgeleitet vom durch MUKAIYAMA *et al.* postulierten Mechanismus, zunächst eine Deprotonierung des Stickstoffatoms, in dessen Anschluss die Zwischenstufe **I** gebildet werden kann (Schema 93).^[165] Da an **234** mit basischen Aminen auch eine reversible Deprotonierung erfolgen kann, wurde **234** zunächst mit Natriumhydrid irreversibel deprotoniert. Nach der anschließenden Umsetzung mit **229** lag **184** als Hauptkomponente im Reaktionsgemisch neben dem Edukt vor, ohne dass dabei signifikante Mengen an Nebenprodukten aus dem Edukt gebildet wurden (Eintrag 3). Mit je 1.5 Äquivalenten der Reaktanden konnte die Oxidation dann chemoselektiv zu nahezu vollständigem Umsatz geführt werden (Eintrag 4).

Das in der Reaktion stöchiometrisch gebildete *N*-*tert*-Butyl-*S*-phenylthiohydroxylamin (**231**), sowie durch Zersetzung und Hydrolyse entstehende Nebenprodukte,^[166] stellen jedoch in der Aufreinigung von hydrolyseempfindlichen Verbindungen wie **184** ein präparatives Problem dar. **184** erwies sich in Gegenwart der aus **231** stammenden Abbauprodukte als nicht stabil bei erhöhter Temperatur, so dass auch eine Umkristallisation nicht möglich war. Der Versuch einer Aufreinigung über desaktiviertes Aluminiumoxid führte zu keiner Aufreinigung der Zielverbindung.

Die eigenen Arbeiten zur Synthese aktivierter α,β -ungesättigter, cyclischer Ketimine haben über unterschiedliche Synthesestrategien erstmals Zugänge zu entsprechenden *N*-*tert*-Butylsulfonyl- sowie *N*-Diphenylphosphinoyl-Iminen geschaffen. Von den untersuchten Methoden zur Bildung der von Cycloalkanonen abgeleiteten *N*-Tosyl-Imine hat sich vor allem der Zugang über die Oxidation der Allylamine als chemoselektiver und unter milden Bedingungen durchführbarer Weg herausgestellt, der so grundsätzlich auch die Darstellung empfindlicher Substrate ermöglicht. Die Anwendung dieser Methode findet aber ihre Grenze bei der Synthese von Iminen wie **184**, die durch ihre ausgeprägte Empfindlichkeit gegen

bereits schwachen Nucleophilen nicht stabil in notwendigen Aufreinigungen der Rohprodukte sind.

Die untersuchten *N*-Tosyl-Imine stellen dabei Beispiele an der Grenze zu isolierbaren und handhabbaren aktivierten Ketimine dar. Versuche, stärker aktivierte Ketimine zu synthetisieren, führten jeweils zur Zersetzung beim Versuch der Isolation.

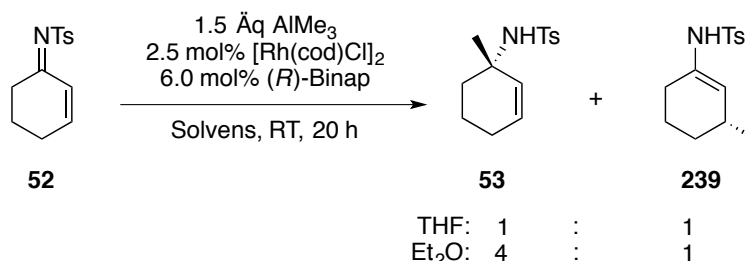
II. Rh-katalysierte 1,2- und 1,4-Additionen von Metall-Organyle an Ketimine

Teile dieses Kapitels wurden bereits vorab publiziert:

- 1) S. Hirner, A. Kolb, J. Westmeier, S. Gebhardt, S. Middel, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3162.^[42]
- 2) S. Gebhardt, C. H. Müller, J. Westmeier, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, DOI: 10.1002/adsc.201400824.^[167]

II.1 Bekannte Charakteristika der Rh-katalysierten Addition von AlMe_3 an cyclische, α,β -ungesättigte *N*-Tosyl-Imine

Die von HIRNER initial untersuchte Rh/Binap-katalysierte Addition von AlMe_3 an cyclische, α,β -ungesättigte Ketimine zeigte eine ausgeprägte Abhängigkeit der Regioselektivität von Lösungsmittel und Reaktionstemperatur. Während in THF bei RT ein 1:1 Verhältnis zwischen 1,2- und 1,4-Addition erhalten wurde, konnte dieses unter ansonsten gleichen Reaktionsbedingungen in Diethylether auf 4:1 verbessert werden (Schema 94).^[42]



Schema 94: Lösungsmittelabhängigkeit der Addition von AlMe_3 an das Imin **52**.^[42]

Das 1,4-Additionsprodukt **239** wurde als Gemisch aus der dominierenden Enamid-Form, zusammen mit der tautomeren Imin-Form erhalten, wobei die Verhältnisse zwischen Enamid- und Imin-Form schwankend waren und nicht reproduziert werden konnten. Die Verringerung der Reaktionstemperatur auf 0 °C stellte bei Durchführung der Reaktion in Et₂O dann mit einem Verhältnis von 8:1 zugunsten des 1,2-Additionsproduktes **53** die von HIRNER optimierten Reaktionsbedingungen dar.

Beide Produkte wurden dabei jeweils mit sehr hohen Enantiomerenüberschüssen gebildet, so dass offenbar auch beide Reaktionspfade über den katalytisch aktiven Komplex verlaufen. Die Übertragung der Methyl-Gruppe verläuft dabei aber mit einer unterschiedlichen Seitenselektivität: In der 1,4-Addition entspricht sie der Hayashi-Miyaura-Reaktion, was hier einen ähnlichen Mechanismus der Reaktion vermuten lässt, in der 1,2-Addition wird die Methyl-Gruppe hingegen von der anderen Seite übertragen (Abbildung 5).

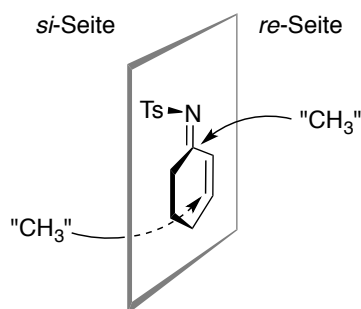
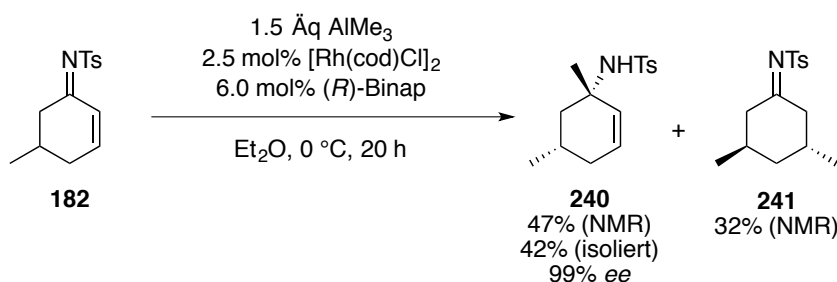


Abbildung 5: Addition von AlMe_3 an **52** mit (*R*)-Binap: Übertragung von der *re*-Seite in der 1,2-Addition, Übertragung aus dem anderen Halbraum in der 1,4-Addition.

Der Substituenteneinflusses auf Reaktivität und Selektivität wurde von HIRNER anhand mehrerer substituierter Derivate des *N*-Tosyl-Imins **52** untersucht. Ähnlich zu analogen Additionen an Cycloalkanonen führten Substituenten an C-2 und C-3 hier zu einer Inhibierung sowohl der 1,2- als auch der 1,4-Addition.^[39] Bei Versuchen zum Einfluss unterschiedlicher Substitutionsmuster an den aliphatischen Kohlenstoffatomen im Ring auf die Reaktivität zeigte sich im Fall einer geminalen Disubstitution an C-4 eine verminderte Reaktivität, die jedoch durch eine erhöhte Reaktionstemperatur überwunden werden konnte. Dies steht im Einklang mit der kompletten Inhibierung der Reaktion im Fall einer Substitution an C-3 und deutet darauf hin, dass auch bei eine Substitution an C-4 noch sterische Wechselwirkungen mit dem Rh/Binap-Komplex auftreten. Substituenten an C-6 beeinflussten hingegen weder Reaktivität oder Selektivität der Addition von AlMe_3 .

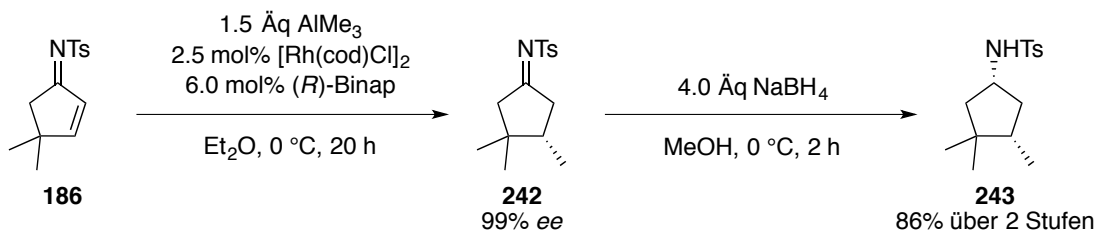
Ein interessantes Ergebnis wurde bei der Untersuchung des Einflusses von Substituenten an C-5 erhalten: Während hier die geminale Dimethylsubstitution eine Reaktion vollständig inhibierte, erhielt HIRNER in der Umsetzung des racemischen 5-Methyl-substituierten Imins **182** mit (*R*)-Binap ein Gemisch aus dem 1,2-Additionsprodukt **240** sowie dem 1,4-Additionsprodukt **241** (Schema 95). Die Ausbeuten beider gebildeten Produkte konnten zunächst über ^1H NMR Spektroskopie bestimmt und **240** schließlich in 42% Ausbeute isoliert und als das (*S,S*)-Enantiomer charakterisiert werden, während das gebildete **241** wegen

auftretender Hydrolyse nicht isoliert werden konnte. Das gebildete 1,4-Additionsprodukt **241** muss, abgeleitet von der Ausbeute und optischen Reinheit von **240**, aus dem (*R*)-konfigurierten Startmaterial hervorgegangen sein. Damit erhielt HIRNER erstmals einen Hinweis auf eine stereodivergente Reaktion am *N*-Tosyl-Imin **182**. Auf Basis dieser Erkenntnisse konnte er anschließend, ausgehend von (*R*)-**182** und (*S*)-Binap das 1,2-Additionsprodukt (*R,R*)-**240** weitgehend chemoselektiv in einer Ausbeute von 80% mit >99% *ee* darstellen.



Schema 95: Umsetzung des racemischen 5-Methyl-substituierten Imins **182** mit (*R*)-Binap durch HIRNER.^[42]

In einer Erweiterung der Arbeiten auf die Umsetzung fünfgliedriger cyclischer *N*-Tosyl-Imine wurde die Addition von AlMe_3 an die beiden substituierten Derivaten **186** und **187** untersucht. Während das 5,5-Dimethyl-substituierte Derivat **187**, im Gegensatz zum sechsgliedrigen α',α' -disubstituierten analogen Imin **183**, unter den Reaktionsbedingungen inert war und reisoliert werden konnte, wurde in der Umsetzung des 4,4-Dimethyl-substituierten Derivats **186** ausschließlich das 1,4-Additionsprodukt **242** mit 99% *ee* gebildet. Dieses konnte mit NaBH_4 diastereoselektiv reduziert und als Amid **243** in 86% Ausbeute isoliert werden (Schema 96).



Schema 96: 1,4-Addition von AlMe_3 an das Imin **186** unter den Reaktionsbedingungen der 1,2-Addition, beobachtet durch HIRNER.^[42]

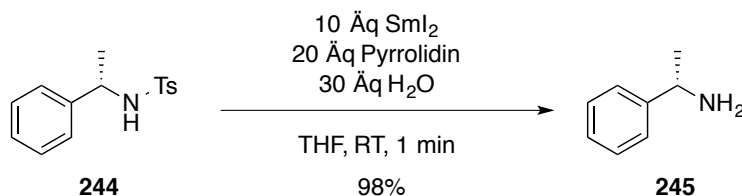
In seinen Arbeiten in der Arbeitsgruppe VON ZEZSCHWITZ konnte HIRNER damit die 1,2-Addition von AlMe_3 an cyclische, α,β -ungesättigte *N*-Tosyl-Ketimine hinsichtlich der Substratbreite umfassend untersuchen. Die unerwartete 1,4-Addition in der Umsetzung von **186** und vor allem die stereodivergente Reaktion von **182** in der Rh/(*R*)-Binap-katalysierten Umsetzung deuten auf bislang nicht untersuchte Einflüsse bestimmter Substitutionsmuster auf die Reaktivität hin.

Eine weitergehende Untersuchung sollte daher zum Verständnis des Reaktionsmechanismus beitragen. Eine Erweiterung der Methode um die asymmetrische 1,2-Addition von Aryl-Nucleophilen sollte zudem die Relevanz in Hinblick auf die Bildung biologisch aktiver Verbindungen erhöhen (*vide supra*), wobei bislang die, im Hinblick auf die Anwendbarkeit der Methode wichtige, Abspaltbarkeit der *N*-Tosyl-Schutzgruppe ebenfalls noch nicht demonstriert wurde.

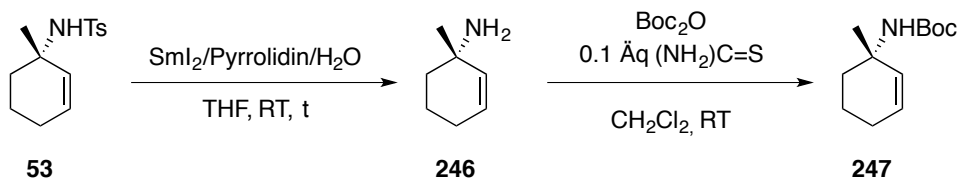
II.2 Weitergehende Untersuchungen zur Rh/Binap-katalysierten asymmetrischen 1,2-Addition von Al-Organylen

Eine gute synthetische Anwendbarkeit der entwickelten Methode erfordert neben der robusten asymmetrischen 1,2-Addition auch die Möglichkeit einer individuellen Derivatisierung des Allylamins, wozu die *N*-Tosyl-Funktion abspaltbar sein muss. Diese Transformation erfordert dabei milde Reaktionsbedingungen, um in der späteren synthetischen Anwendung auch weitere funktionelle Gruppen zu tolerieren. Stark saure Reaktionsbedingungen zur Abspaltung der *N*-Tosyl-Funktion, wie das Erhitzen in Gegenwart von HBr oder HClO_4 in Essigsäure,^[168] sind daher nicht anwendbar.

Eine milde Alternative stellt die von ANKNER und HILMERSSON beschriebene reduktive Abspaltung der Tosylgruppe mit SmI_2 in Gegenwart von Pyrrolidin und Wasser bei RT dar.^[169] Die Autoren beschreiben die Methode als allgemein anwendbar und demonstrieren dies anhand zahlreicher Beispiele von aromatischen und aliphatischen *N*-Tosyl-Amiden, darunter auch dem α -chiralen Amid **244**, das ohne Beeinträchtigung des Stereozentrums mit dieser Methode mit 10 Äquivalenten SmI_2 innerhalb einer Minute detosyliert werden konnte (Schema 97). Die Umsetzung α -tertiärer Amide wurde jedoch nicht beschrieben.


 Schema 97: Detosylierung mit SmI_2 durch ANKNER und HILMERSSON.^[169]

Das in den eigenen Arbeiten dargestellte Allylamin **53** wurde zunächst ebenfalls unter den von ANKNER und HILMERSSON beschriebenen Bedingungen mit unmittelbar vor Reaktionsbeginn aus Samarium und 1,2-Diodethan hergestelltem SmI_2 umgesetzt. Nach einer Reaktionsdauer von 10 min wurde bei unvollständigem Umsatz ein etwa 1:5-Gemisch aus dem Edukt und dem detosylierten Produkt **246** erhalten (Tabelle 18, Eintrag 1). Nach dem Einengen im Hochvakuum war aber wieder das Edukt **53** angereichert, was auf eine hohe Flüchtigkeit des Amins **246** schließen lässt. Weitere Umsetzungen wurden in der Aufarbeitung daher nicht mehr eingengt, sondern unmittelbar der Derivatisierung in das *N*-Boc-geschützte Amin **247** unterworfen. Die dazu genutzte Methode mit Boc_2O und katalytischen Mengen Thioharnstoff ist dabei explizit auch zur effizienten Derivatisierung α -tertiärer Amine geeignet, so dass ein Rückschluss auf die Effizienz der Detosylierung möglich war.^[170]

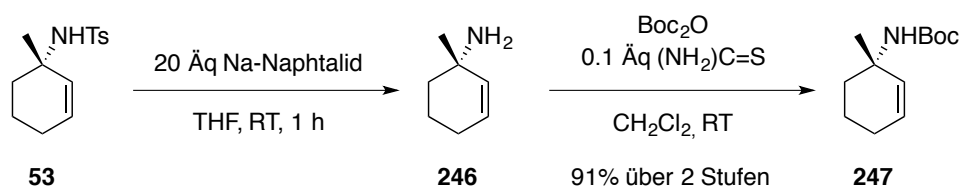
 Tabelle 18: Untersuchungen zur Detosylierung mit SmI_2


Eintrag	Äq $\text{SmI}_2/\text{Pyrrolidin}/\text{H}_2\text{O}$	t	Äq Boc_2O	Ausbeute 247
1	10/20/30	10 min	--/-	n.b.
2	10/20/30	20 min	1.2	16% ^a
3	100/120/180	1.5 h	10	0% ^b

a: Amid **53** in 16% reisoliert. b: Amid **53** in 63% reisoliert.

Bei einer auf 20 min verlängerten Reaktionsdauer konnte das *N*-Boc-geschützte Amin **247** dennoch nur in 16% Ausbeute isoliert werden, zusätzlich wurden 16% des Startmaterials reisoliert (Eintrag 2). Der Großteil an **53** wurde bereits unter diesen Bedingungen zersetzt und konnte nicht als charakterisierbare Verbindung reisoliert werden. Um einen raschen

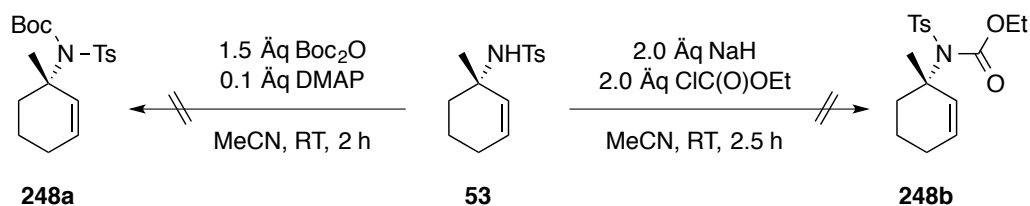
vollständigem Umsatz zu erreichen, wurde **53** daraufhin sukzessive mit einem großen Überschuss einer bereits wenige Tagen gealterten Lösung von SmI_2 in THF versetzt und sollte im Anschluss unmittelbar in das *N*-Boc-Derivat **247** überführt werden. Aus der Umsetzung wurden aber ausschließlich 63% des Startmaterials **53** reisoliert. Das im Vergleich zu Eintrag 2 unerwartet schlechte Ergebnis deutet dabei auf bereits auf eine signifikante Zersetzung des Reagenzes innerhalb einer kurzen Lagerzeit hin. Die Methode erwies sich durch die schlechten erhaltenen Ergebnisse somit als ungeeignet zur effizienten Detosylierung α -tertiärer Amide.



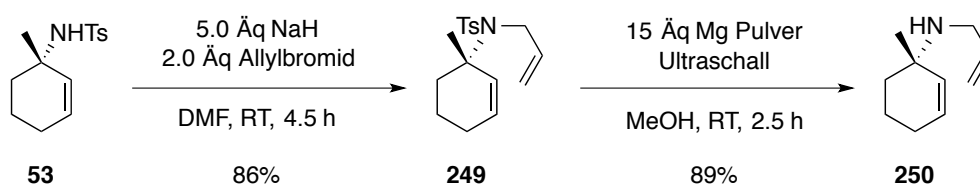
Schema 98: Detosylierung mit Na-Naphtalid und nachfolgende Derivatisierung in das Amin **247**.

Die Strategie der Detosylierung und nachfolgenden Derivatisierung als *N*-Boc-Amin **247** wurde anhand der reduktiven Detosylierung von **53** mit Na-Naphtalid und anschließender Derivatisierung zu **247** weiter verfolgt und erfolgreich angewendet (Schema 98). Die Umsetzung von **53** mit einem Überschuss von 20 Äquivalenten Na-Naphtalid bei RT führte innerhalb einer Stunde selektiv zur Bildung desamins **246**, das wegen seiner hohen Flüchtigkeit bei nur leicht vermindertem Druck einkonzentriert und im Anschluss in 91% Ausbeute über 2 Stufen in das Derivat **247** überführt wurde. Die angestrebte Toleranz funktioneller Gruppen in der Detosylierung ist mit Na-Naphtalid durch die stark reduktiven Bedingungen aber eingeschränkt.

Als weitere Variante wurde daher die Detosylierung mit Magnesium in Methanol im Ultraschallbad untersucht.^[171] Die Methode wurde ursprünglich zur Detosylierung von Amiden in Peptiden entwickelt und führt unter milden Bedingungen in sehr hohen Ausbeuten zu sekundären Aminen. Dabei ist sie jedoch auf die Umsetzung tertiärer Amide beschränkt, so dass die freie *NH*-Funktion zunächst derivatisiert werden musste.


 Schema 99: Versuchte Bildung der Carbamate **248a/b**, ausgehend von **53**.

In den Umsetzungen mit Boc_2O zu **248a** sowie mit Chlorameisensäureethylester zu **248b** zeigte **53** keine Reaktivität (Schema 99). Der amidische Stickstoff ist durch das α -tertiäre Zentrum zum einen sterisch stark gehindert und durch die *N*-Tosyl-Gruppe zudem deutlich weniger nucleophil als an einem freien Amin, wodurch die Reaktivität sinkt. Daher wurde **53** mit Allylbromid als sterisch weniger anspruchsvollem Elektrophil umgesetzt. *N*-Allylamine sind unter milden Bedingungen, unter anderem durch eine Ru-katalysierte Isomerisierung vom Allylamin in das Enamin^[172] und anschließende Hydrolyse, leicht wieder entschützbar. Daher stellte diese Strategie damit auch vom synthetischen Standpunkt aus eine sinnvolle Alternative zur Darstellung eines *N*-Boc Derivats dar.


 Schema 100: Sequenz aus Allylierung und Detosylierung zur Bildung des Allylamins **250**.

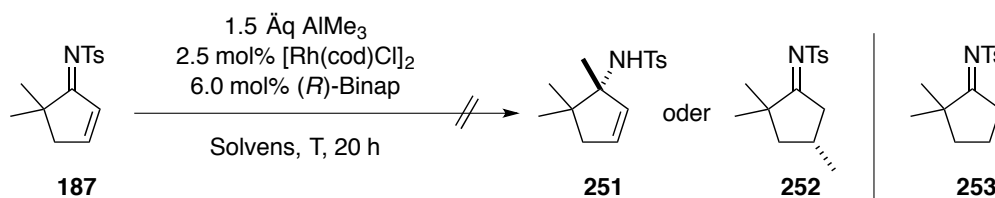
Mit K_2CO_3 führte die Allylierung nur zu unvollständigem Umsatz, nach der irreversiblen Deprotonierung mit NaH konnte dann durch Umsetzung mit Allylbromid das doppelt *N*-geschützte Amid **249** in einer Ausbeute von 86% erhalten werden. Die nachfolgende Detosylierung mit Mg/MeOH im Ultraschallbad führte in 89% Ausbeute zum Allylamin **250**. Damit konnte die Detosylierung und Synthese weiterer synthetisch nutzbarer Derivate erfolgreich an zwei Beispielen demonstriert werden. Beide Methoden verfolgen unterschiedliche Ansätze zur Bildung der Allyl- bzw. Boc-geschützten Derivate und decken damit einen großen Bereich möglicher synthetischer Anwendungen ab.

In den Arbeiten von HIRNER zur Rh/Binap-katalysierten Addition von AlMe_3 an *N*-Tosyl-Ketimine zeigte sich an den Beispielen der Umsetzung nur eines der Enantiomere des 5-Methyl-substituierten Imins *rac*-**182** mit (*S*)-Binap in der 1,2-Addition, sowie seiner

gescheiterten Umsetzung des Imins **187**, zuvor unerwartete Einschränkungen der Reaktivität der Substrate in der untersuchten Reaktion. Um daraus Hinweise auf den Reaktionsmechanismus ableiten zu können, wurde die Reaktivität dieser Substrate genauer untersucht und die Ergebnisse in die Diskussion des möglichen Mechanismus mit einbezogen.

Den Ausgangspunkt bildeten Arbeiten zur Umsetzung des fünfgliedrigen *N*-Tosyl-Imins **187**. Dieses zeigte in den Arbeiten von HIRNER keine Reaktivität gegenüber AlMe_3 in Gegenwart des Rh/Binap-Komplexes bei 0 °C in Et_2O , während das analoge sechsgliedrige Derivat **183** ohne Einbußen der Reaktivität umgesetzt werden konnte.

Tabelle 19: Umsetzungen des *N*-Tosyl-Imins **187**, Bildung des 1,4-Reduktionsprodukts **253**.

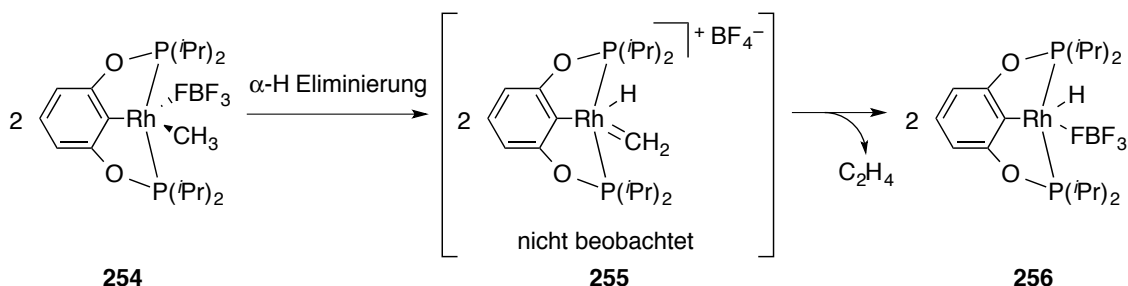


Eintrag	Solvens	T	Ergebnis
1	Et_2O	0 °C	Kein Umsatz
2	Et_2O	Δ	Beginnende Zersetzung
3	THF	Δ	Vollst. Umsatz, 35% 253 isoliert

Die mangelnde Reaktivität von **187** bei 0 °C konnte in den eigenen Arbeiten reproduziert werden, womit ein einmaliger Fehler in der Reaktionsführung ausgeschlossen werden kann (Tabelle 19, Eintrag 1). Neben einer 1,2- ist auch hier die bereits zuvor am Imin **186** während der Optimierung der Reaktionsbedingungen aufgetretene 1,4-Addition als Reaktionspfad denkbar. Falls die Addition von AlMe_3 an **187** über den katalytisch aktiven Komplex in einer 1,2-Addition aus sterischen Gründen gehemmt ist, könnte eine Erhöhung der Reaktionstemperatur dennoch zur Umsetzung in der möglicherweise weniger gehemmten 1,4-Addition führen. Die Reaktionsführung in siedendem Et_2O führte jedoch unter ansonsten identischen Reaktionsbedingungen nur zur beginnenden Zersetzung des Startmaterials ohne Anzeichen für die Bildung der 1,2- oder 1,4-Additionsprodukte **251** oder **252** (Eintrag 2). Durch den Wechsel des Lösungsmittels von Et_2O auf THF sollte den Erfahrungen in der Reaktionsoptimierung am Imin **52** nach eine 1,4-Addition deutlich gegenüber einer 1,2-Addition begünstigt werden. Die Umsetzung in siedendem THF führte jedoch bei vollständigem

Umsatz zur Bildung des Imins **253**, das in 35% Ausbeute isoliert und charakterisiert werden konnte und offensichtlich das Produkt einer 1,4-Hydrid-Addition ist (Eintrag 3).

Da eine β -Hydrid-Eliminierung unter Ausbildung eines [Rh]-H Komplexes aus einem [Rh]-CH₃ Komplex nicht möglich ist, deutet es darauf hin, dass unter den Reaktionsbedingungen eine schnelle α -Hydrid-Eliminierung aus dem [Rh]-CH₃ Komplex erfolgt und der entstandene [Rh]-H Komplex anschließend die 1,4-Addition an **187** eingeht.



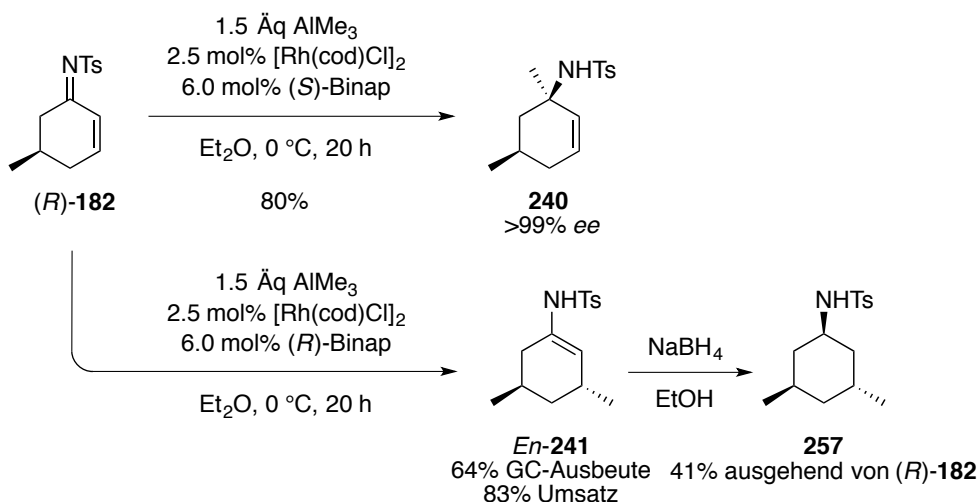
Schema 101: α -Hydrid-Eliminierung, beschrieben von MILSTEIN *et al.*^[173]

Eine ähnliche α -Hydrid-Eliminierung unter Ausbildung eines [Rh]-H Komplexes wurde von MILSTEIN *et al.* am Beispiel eines Rh(III)-Pincer-Komplexes beschrieben (Schema 101).^[173] Nach Erhitzen des Komplexes **254** in Benzol wurde als einziges Produkt der [Rh]-H Komplex **256** erhalten, diese Reaktion konnte auch bei 150 °C in Substanz durchgeführt werden, wobei die stöchiometrische Bildung von Ethylen nachgewiesen werden konnte. Die Bildung verläuft vermutlich über **255**, aus dem **256** durch eine α -Hydrid-Eliminierung hervorgeht.

Für das Verständnis der Rh/Binap-katalysierten Addition von AlMe_3 sind die erhaltenen Ergebnisse daher interessant, weil beide durch den chiralen Rh-Komplex katalysierten Reaktionspfade, die 1,2- sowie die 1,4-Addition von AlMe_3 , vollständig inhibiert werden. Dies deutet darauf hin, dass eine α' -Substitution des Imins in Abhängigkeit der genauen Molekülstruktur einen signifikanten Einfluss auf die Bindung des Substrats an den katalytisch aktiven Komplex haben kann, was anhand der unterschiedlichen Reaktivität der fünf- und sechsgliedrigen Derivate **183** und **187** ersichtlich ist.

In der Umsetzung von *rac*-**182** in Gegenwart des Rh/(*R*)-Binap-Komplexes reagiert ausschließlich das (*S*)-Enantiomer von **182** in einer 1,2-Addition.^[42] Um die 1,2-Addition zu optimieren, setzte HIRNER enantiomerenreines (*R*)-**182** mit AlMe_3 in Gegenwart des Rh/(*S*)-Binap-Komplexes um, und konnte **240** so in 80% Ausbeute erhalten. Aus dem Ergebnis der

Umsetzung von *rac*-**182** geht hervor, dass (*S*)-**182** nicht an den Rh/(*S*)-Binap-Komplex in einer Weise koordinieren kann, die zur Bildung des 1,2-Additionsprodukts führt (*mismatched case*). Da aus den Ergebnissen von HIRNER die unterschiedliche Seitenselektivität bei der Rh/Binap-katalysierten 1,2- und der 1,4-Addition von AlMe_3 an **182** bekannt war, könnte die Kombination aus (*R*)-**182** und (*R*)-Binap den *matched case* für die Rh/Binap-katalysierte 1,4-Addition darstellen.



Schema 102: Sterodivergente Addition an (*R*)-**182**: 1,2-Addition durch HIRNER,^[42] Demonstration der 1,4-Addition mit (*R*)-Binap mit anschließender Isolierung nach Reduktion zu **257**.

Um dies zu belegen, wurde in den eigenen Arbeiten das enantiomerenreine Imin (*R*)-**182** mit (*R*)-Binap in Et_2O umgesetzt, was eine lösungsmittelbedingte 1,4-Addition minimieren sollte (Schema 102). Nach einer Reaktionsdauer von 20 h bei 0 °C wurde das Enamid *En*-**241** bei 83% Umsatz in einer GC-Ausbeute von 64% erhalten und nach Reduktion mit NaBH_4 zum Amid **257** als nahezu diastereomerenreines 3,5-*trans*-Produkt in 41% Ausbeute isoliert. Gleichzeitig wurde in der Umsetzung keine 1,2-Addition beobachtet, womit die Kombination aus (*R*)-**182** und (*R*)-Binap den *matched case* für die 1,4-Addition darstellt. Dies demonstriert die Möglichkeit der exakten Diskriminierung zwischen beiden über den Rh/Binap-Komplex möglichen Reaktionspfaden und stellt ein interessantes Beispiel einer regiodivergenten Reaktion dar.

Auf Basis dieser erhaltenen Ergebnisse, insbesondere der regiodivergenten Reaktion von (*R*)-**182**, wurde von ZEJSCHWITZ *et al.* ein möglicher Mechanismus der Rh/Binap-katalysierten 1,2-Addition abgeleitet.^[42] Die Grundlage bildet hierbei der bereits von HAYASHI

postulierte Mechanismus zur Rh/Binap-katalysierten konjugierten Phenyladdition.^[174] Die mit (*R*)-**182** und (*R*)-Binap erhaltene exklusive 1,4-Addition deckt sich mit der modellhaften Darstellung in Abbildung 6, Modell **A**. Dabei weist das über die *si*-Seite koordinierte Substrat mit der Methylgruppe an C-5 aus dem gebildeten Rh-Komplex heraus und minimiert so sterische Wechselwirkungen mit dem Rh-Komplex. Modell **D** stellt den entgegengesetzten Fall einer Koordination über die *re*-Seite von (*R*)-**182** dar, aus dem die 1,2-Addition denkbar ist. Hier tritt die Methylgruppe in sterische Wechselwirkung mit dem chiralen Rückgrat des Rh-Komplexes, was diese Koordination benachteiligt. Diese Annahme deckt sich mit der Beobachtung, dass (*R*)-**182** in Gegenwart von (*R*)-Binap keine Reaktivität hinsichtlich einer 1,2-Addition zeigte.

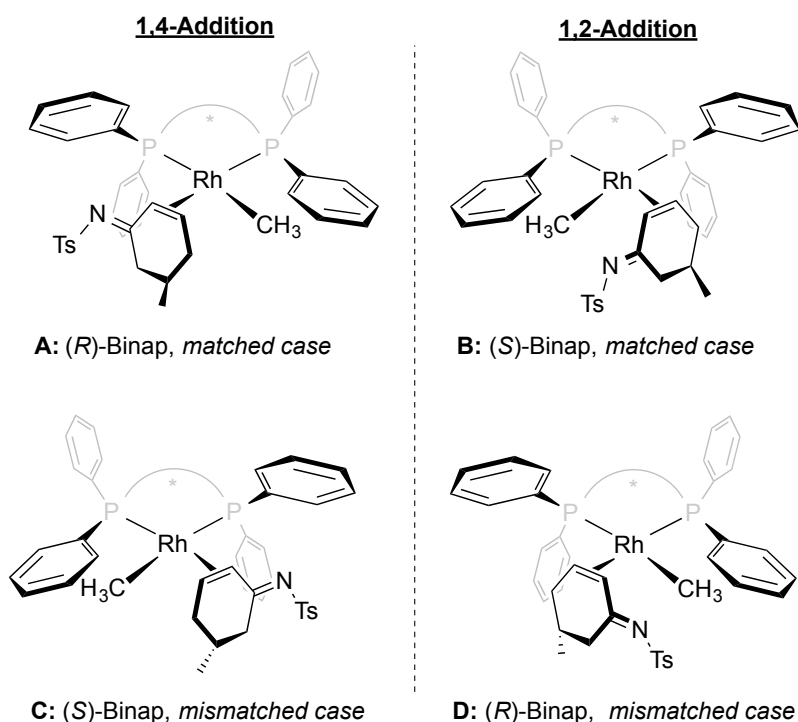


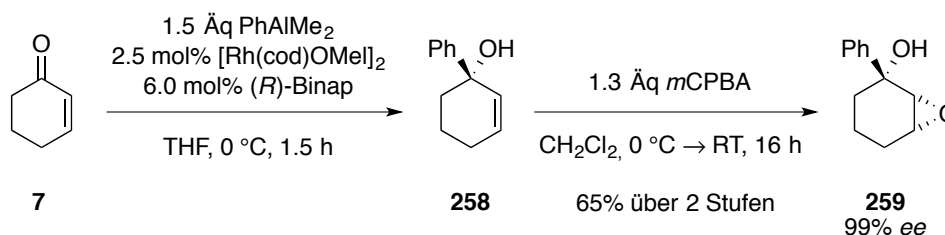
Abbildung 6: Postulierte Zwischenstufen der 1,2- und 1,4-Additionen an das Imin (*R*)-**182**.^[42]

Mit dem Modell kann zudem die exklusive 1,2-Addition von AlMe_3 an (*R*)-**182** in Gegenwart von (*S*)-Binap zufriedenstellend erklärt werden (Modell **B**), da hier die potentiell konkurrierende 1,4-Addition durch sterische Wechselwirkungen in der Koordination des Substrats an den Rh-Komplex unterbunden wird (Modell **C**).

Die in Abbildung 6 gezeigten Modelle möglicher Zwischenstufen lassen vermuten, dass die Konfiguration der C,N-Doppelbindung einen Einfluss auf die Reaktivität hat. Da zwischen den *E*- und *Z*-Isomeren bei Raumtemperatur meist ein dynamisches Gleichgewicht

vorliegt,^[106] kann dieser Effekt nur an Substraten beobachtet werden, die konfiguratativ fixiert sind. Dies ist beim Imin **183** gegeben, das ausschließlich als (*Z*)-Isomer vorliegt. In der 1,2-Addition war daher durch HIRNER die Umsetzung ohne Einbußen der Reaktivität möglich.^[42]

In den bisherigen Arbeiten wurde ausschließlich die Übertragung einer Methyl-Gruppe untersucht. SIEWERT untersuchte bereits im Rahmen seiner Dissertation die Möglichkeit der asymmetrischen 1,2-Addition von PhAlMe_2 an Cyclohexenon (**7**) und konnte nach der Derivatisierung des erhaltenen Produkts **258** das Epoxid **259** in guten 65% Ausbeute mit exzellenten 99% *ee* erhalten (Schema 103).^[37] Neben **258** wurde aber stets auch das in der Konkurrenzreaktion gebildete 3-Phenylcyclohexanon (**36**) erhalten. Später bezog sich ERDMANN in seinen Arbeiten auf die Ergebnisse von SIEWERT und untersuchte den Einfluss von Additiven auf die Regioselektivität der Reaktion, um diese hinsichtlich der 1,2-Addition zu optimieren.^[175] Mit diesen initialen Arbeiten an Cycloalkanonen konnte gezeigt werden, dass das Rh/Binap-Katalysatorsystem zur 1,2-selektiven Übertragung von Aryl-Nucleophilen grundsätzlich geeignet ist.



Schema 103: Asymmetrische Addition von PhAlMe_2 an **7** mit nachfolgender Derivatisierung in das isolierbare Epoxid **259** durch SIEWERT.^[37]

Eine Weiterentwicklung dieser Methode wurde aus zwei wesentlichen Gründen angestrebt: Einerseits sind Rh-Aryl-Komplexe aus der Hayashi-Miyaura-Reaktion bekannt, ein gleiches Reaktionsverhalten von Alkyl- und Aryl-Nucleophilen in der untersuchten 1,2-Addition wäre daher ein Hinweis darauf, dass sich tatsächlich ein katalytisch aktiver $[\text{Rh}]$ -Methyl Komplex in der Addition von AlMe_3 ausbildet. Andererseits belegt die hohe Zahl der Patente zu 1-Arylcyclohexylaminen auch die hohe Relevanz dieser möglichen Produkte.^[117]

Die Rh/Binap-katalysierte Addition von Aryl-Nucleophilen an *N*-Tosyl-Imine wurde anhand der Addition von PhAlMe_2 untersucht. Das gemischte Alan wurde durch eine Salzmetathese aus AlMe_2Cl und PhMgBr dargestellt und als Lösung in Et_2O eingesetzt, ohne zuvor gelöste

Mg-Salze durch Ausfällen mit 1,4-Dioxan abzutrennen. Durch die schnellere Übertragung von sp^2 - im Vergleich zu sp^3 -hybridisierten Nucleophilen auf den Rhodium-Komplex war auch aus dem gemischten Alan heraus die selektive Übertragung des Aryl-Substituenten möglich. Bei der Übertragung sp^2 -hybridisierter Nucleophile nimmt, im Vergleich zur sp^3 -hybridisierten Nucleophilen, die Tendenz zur konkurrierenden 1,4-Addition zu, was zu einem Produktgemisch führen würde. Daher wurde zunächst die Addition an das *N*-Tosyl-Imin **180** untersucht, an dem eine 1,4-Addition durch die geminale Disubstitution inhibiert ist (Tabelle 20).

 Tabelle 20: Optimierung der 1,2-Addition von PhAlMe_2 an das *N*-Tosyl-Imin **180**.

Eintrag	Solvens	Äq PhAlMe_2	T	Ausbeute 260	<i>ee</i> ^a 260
1	Et_2O	1.5	RT	16 %	> 99%
2	THF	1.5	RT	60 %	51 %
3	Et_2O	1.5	Δ	30% ^b	n.b.
4	Et_2O	5.0	Δ	32% ^c	62 %
5	Et_2O	3.0	RT	48% ^d	>99%

a: Per HPLC bestimmt. b: 12% **180** reisoliert. c: Verunreinigt mit weiteren 8% des mutmaßlichen Nebenprodukts **261a/b**. Zusätzlich 26% **180** reisoliert. d: 29% **180** reisoliert.

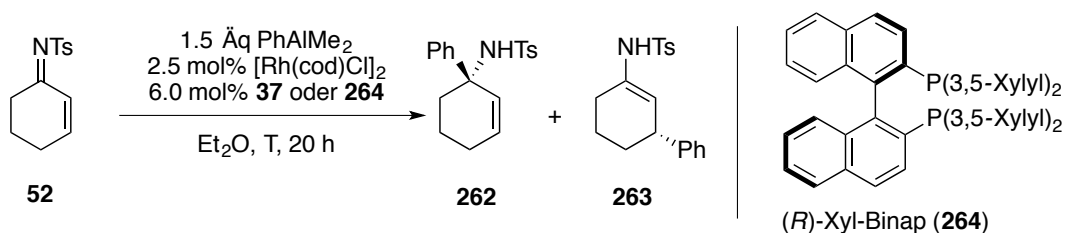
Die Reaktionsbedingungen wurden zunächst in Anlehnung an die Bedingungen der 1,2-Addition von AlMe_3 gewählt. Innerhalb der Reaktionszeit von 20 h wurde **180** vollständig umgesetzt, das 1,2-Additionsprodukt **260** konnte jedoch nur in 16% Ausbeute mit exzellenten >99% *ee* isoliert werden (Tabelle 20, Eintrag 1). Im Rohprodukt wurde zudem die Bildung von geringen Anteilen eines Nebenprodukts beobachtet, bei dem es sich um die Produkte **261a** oder **261b** handeln könnte. Während die Bildung von **261a** durch eine [1,3]-Umlagerung aus **260** erklärbar wäre, könnte **261b** aus dem Produkt einer 1,4-Addition an **180** durch eine anschließende Isomerisierung der C,C-Doppelbindung entstehen. Ähnliche Rh(I)-katalysierte Isomerisierungen wurden bereits von YAMAKAWA und NOYORI beschrieben.^[176] Das gebildete

Nebenprodukt konnte jedoch nicht isoliert und charakterisiert werden.

Unter identischen Reaktionsbedingungen fand in THF eine selektive Bildung des 1,2-Additionsprodukts statt, das in 60% Ausbeute mit einem mäßigen *ee* von 51% erhalten wurde (Eintrag 2). Trotz der offenbar besseren Reaktivität in THF wurde die Optimierung der Umsetzung daher in Et₂O fortgesetzt. Die Umsetzung unter Rückfluss unter ansonsten zu Eintrag 1 identischen Reaktionsbedingungen führte dann zu einer erhöhten Ausbeute von 30% **260**, wobei in dieser Umsetzung keine Bildung des Nebenprodukts beobachtet und 12% des Startmaterials reisoliert werden konnten (Eintrag 3). Um die Reaktion zu vollständigem Umsatz zu führen, wurde **180** mit 5.0 Äquivalenten PhAlMe₂ in Et₂O unter Rückfluss umgesetzt (Eintrag 4). Das aus dem NMR des Rohprodukts berechnete Verhältnis zwischen Produkt und Edukt von 1,3 : 1,0 spiegelte sich auch in den isolierten Ausbeuten von 32% **260** mit einem mäßigen *ee* von 62%, sowie 26% reisoliertem Startmaterial **180** wider. Das 1,2-Additionsprodukt **260** konnte jedoch nicht von dem in einer berechneten Ausbeute von 8% gebildeten Nebenprodukt **261a**, respektive **261b**, abgetrennt werden.

Das beste Ergebnis wurde in der Umsetzung von **180** mit 3.0 Äquivalenten PhAlMe₂ bei RT erhalten (Eintrag 5). Neben isolierten 48% des 1,2-Additionsprodukts **260** konnten 29% des Startmaterials reisoliert werden, womit hier die bislang höchste Chemoselektivität dieser Reaktion erreicht wurde.

Nach der erfolgreichen Demonstration der asymmetrischen 1,2-Addition von PhAlMe₂ an **180** wurde die Methode auf die Addition an **52** übertragen. Bei RT wurden dabei, den Erwartungen entsprechend, sowohl das 1,2- als auch das 1,4-Additionsprodukt gebildet, wobei aus dem NMR des Rohprodukts ein Verhältnis von 1,0 : 2,3 zugunsten des 1,4-Additionsprodukts **263** bestimmt wurde (Tabelle 21, Eintrag 1).

Tabelle 21: Optimierung der 1,2-Addition von PhAlMe_2 an das unsubstituierte *N*-Tosyl-Imin **52**.


Eintrag	Ligand	T	Ausbeute 262 , <i>ee</i> ^a	Ausbeute 263 , <i>ee</i> ^b
1	(<i>R</i>)-Binap	RT	21% ^c , <i>ee</i> n.b.	49% ^c , <i>ee</i> n.b.
2	(<i>R</i>)-Binap	0 °C	23%, <i>ee</i> >99%	32% ^d , <i>ee</i> 98%
3	(<i>R</i>)-Xyl-Binap	0 °C	33%, <i>ee</i> >99%	31% ^d , <i>ee</i> 90%

a: Per HPLC bestimmt. b: Per GC nach Hydrolyse zum Keton bestimmt. c: Ausbeute aus dem ^1H NMR des Rohprodukts berechnet. d: Nach Hydrolyse an SiO_2 wurde die Ausbeute an erhaltenem Keton **36** bestimmt.

Das erhaltene Produktverhältnis konnte durch die Verringerung der Temperatur auf 0 °C zugunsten der 1,2-Addition verschoben werden (Eintrag 2). Sowohl das in 23% Ausbeute isolierte 1,2-Additionsprodukt **262** als auch das nach Hydrolyse in 32% Ausbeute als 3-Phenylcyclohexanon isolierte 1,4-Additionsprodukt wurden dabei mit sehr gutem *ee* gebildet. In initialen Untersuchungen zum Einfluss des chiralen Liganden auf Regio- und Enantioselektivität der Addition von PhAlMe_2 an Cyclohexenon (**7**) und das hiervon abgeleitete *N*-Tosyl-Imin **52** konnte MIDDEL im Rahmen von Forschungen in der Arbeitsgruppe VON ZEJSCHWITZ zeigen, dass die Verwendung von Xyl-Binap (**264**) anstelle von Binap (**37**) zu einer leichten Verschiebung der Regioselektivität zugunsten der 1,2-Addition führt.^[177] Die Isolierung der erhaltenen Additionsprodukte wurde jedoch im Rahmen seiner Untersuchungen nicht angestrebt. Um dieses Ergebnis zu validieren und den Einfluss auf die Selektivitäten der Produktbildung genauer zu untersuchen, wurde **52** unter den Reaktionsbedingungen von Eintrag 2 mit **264** als chiraalem Liganden umgesetzt (Eintrag 3). Die Regioselektivität der Reaktion konnte so auf ein aus dem NMR des Rohprodukts bestimmtes Verhältnis von etwa 1:1 verbessert werden. Das in 33% Ausbeute isolierte Allylamid **262** wurde dabei mit dem gleichen exzellenten *ee* von >99% wie mit Binap gebildet, während die Stereoselektivität in der 1,4-Addition mit 90% signifikant geringer war. Mit (*R*)-Xyl-Binap und (*R*)-Binap wurden in der Addition erwartungsgemäß die gleichen Enantiomere als Hauptprodukt erhalten.

Die Seitenselektivitäten in der Umsetzung von **52** mit PhAlMe_2 in Gegenwart eines Rh/Binap-Komplexes entsprechen denen der entsprechenden Addition von AlMe_3 an **52**. Dies konnte im Fall des 1,4-Additionsprodukts **263** durch Hydrolyse des Enamids und Vergleich des so erhaltenen (3*R*)-Phenylcyclohexanons (**36**) mit einer bekannten Probe bestimmt werden, das 1,2-Additionsprodukt **262** konnte kristallisiert und die absolute Konfiguration durch Röntgenstrukturanalyse des Einkristalls bestimmt werden (Abbildung 7). Die erhaltenen Ergebnisse sprechen damit dafür, dass die Übertragung der Phenyl-Gruppe über einen der Methyl-Übertragung sehr ähnlichen Übergangszustand verläuft, was ein deutlicher Hinweis auf die Ausbildung eines chiralen $[\text{Rh}]\text{-CH}_3$ Komplexes ist, aus dem heraus die Addition stattfindet, und der dem in der Hayashi-Miyaura-Reaktion gebildeten $[\text{Rh}]\text{-Ph}$ Komplex ähnlich ist. Mit einzähnigen Phosphin-Liganden wie PMe_3 oder PPh_3 sind in der Literatur bereits mehrerer ähnlicher Rh(I)- CH_3 Komplexe beschrieben worden.^[178]

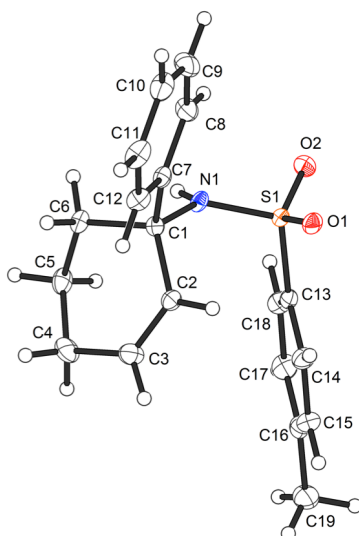
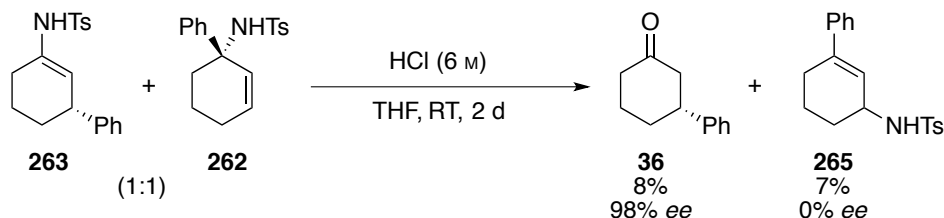


Abbildung 7: Mittels Röntgenstrukturanalyse bestimmte absolute Konfiguration des mit (*R*)-Binap synthetisierten Phenyl-1,2-Additionsprodukts **262**.

Der *ee* des 1,4-Additionsprodukts **263** wurde nach der Hydrolyse zum entsprechenden Keton bestimmt. Hierzu wurde zunächst das 1:1 Gemisch aus **262** und **263**, das durch die Umsetzung von **52** mit PhAlMe_2 erhalten wurde (nach Tabelle 21, Eintrag 2), mit wässriger HCl in THF gerührt. Neben dem Keton **36** konnte aus der Hydrolyse auch eine Verbindung in 7% Ausbeute isoliert und der Struktur **265** zugeordnet werden, während das 1,2-Additionsprodukt **262** hingegen nicht mehr reisoliert werden konnte (Schema 104). **265** bildet

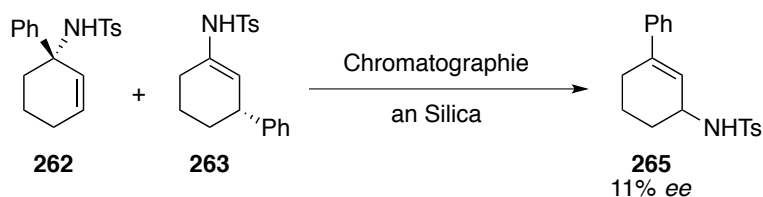
sich, analog der Diskussion zur Bildung der Verbindungen **261a** und **261b** (*vide supra*), offenbar entweder aus **262** oder **263** und wurde als Racemat erhalten.



Schema 104: Umlagerung oder Isomerisierung der C,C-Doppelbindung zu **265** unter protischen Bedingungen mit Verlust der Stereoinformation.

Unter den protisch wässrigen Reaktionsbedingungen wäre in einer S_N' -artigen Reaktion die konkurrierende Addition von H_2O als Nucleophil zu erwarten. Für die Bildung des entsprechenden Allylalkohols ergaben sich jedoch keine Hinweise. Dies kann daher als Hinweis auf die Bildung von **265** über eine Isomerisierung der C,C-Doppelbindung in Gegenwart eines [Rh]-Komplexes gesehen werden.

Die partielle Bildung von **265** konnte auch unter schwächer aciden Bedingungen während der Chromatographie des Rohprodukt-Gemisches aus **262** und **263** an Silica erreicht werden. **265** konnte dabei nicht vollständig abgetrennt werden, weshalb für die Umsetzung keine Ausbeute bestimmt wurde. Unter diesen Bedingungen blieb die Stereoinformation aber teilweise erhalten und **265** wurde mit 11% ee erhalten (Schema 105).

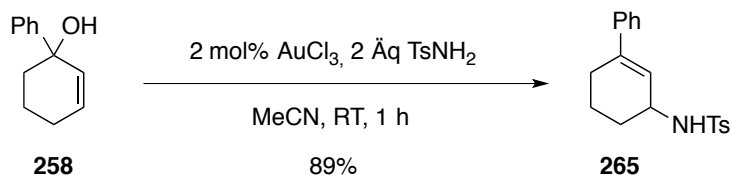


Schema 105: Umlagerung zu **265** auf Silica unter teilweisem Erhalt der Stereoinformation.

Der Erhalt der Stereoinformation ist ein Hinweis auf die zumindest teilweise Bildung eines intermediären π -Allylkomplexes mit einem im Reaktionsmedium enthaltenen Metall, durch das eine stereoselektive Umlagerung erreicht wird.

Entsprechende [1,3]-Umlagerungen zur Bildung der zu **265** analogen Allylalkohole werden zwar meist unter stark sauren Bedingungen durchgeführt, für die Bildung von Allylamiden aus Allylalkoholen unter S_N oder S_N' -Bedingungen existieren aber Pd-^[179] und Au-katalysierte

Varianten.^[180] LIU *et al.* konnten so in Gegenwart von 2 mol% AuCl_3 aus dem Allylalkohol **258** durch eine S_{N}' -Reaktion **265** erhalten (Schema 106).^[180] Unter modifizierten Reaktionsbedingungen war diese Umsetzung neben Gold(III)- auch mit Gold(I)-Komplexen durchführbar, was jedoch zu längeren Reaktionszeiten führte.

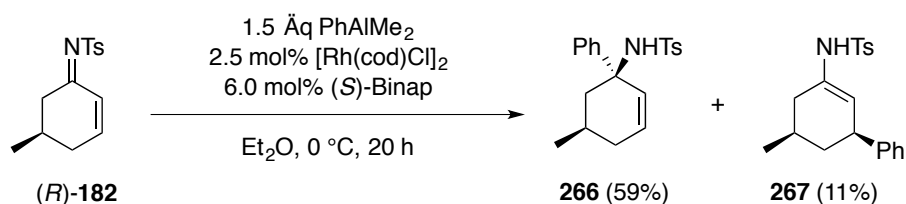


Schema 106: Gold-katalysierte Umsetzung zu **265** durch LIU *et al.*^[180]

Die Umsetzung von **262** zu **265** wurde, basierend auf den in der vorliegenden Dissertation erhaltenen Ergebnissen, von MIDDEL im Rahmen seiner in der Arbeitsgruppe VON ZEZSCHWITZ durchgeführten Masterarbeit weiter betrachtet.^[177] Hierzu untersuchte er vor allem eine mögliche Umlagerung in Gegenwart unterschiedlicher Brønstedt-Säuren sowie des zur asymmetrischen Synthese von **262** eingesetzten Komplexes $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$. Dabei konnten jedoch keine signifikanten Verbesserungen dieser Transformation erreicht werden.

Anhand der Ergebnisse, die aus der Umsetzung des Imins (*R*)-**182** mit AlMe_3 mit beiden Enantiomeren von Binap erhalten wurden, konnte durch ZEZSCHWITZ *et al.* ein plausibler Vorschlag für den Mechanismus der asymmetrischen, Rh/Binap-katalysierten Übertragung einer Methyl-Gruppe aus AlMe_3 entwickelt werden (*vide supra*).^[42] Nach diesem Modell ist keine asymmetrische 1,4-Addition an (*R*)-**182** in Gegenwart von (*S*)-Binap möglich, da die hierzu nötige Koordination an den Liganden sterisch zu sehr gehindert ist.

Um zu prüfen, ob dieses Modell auch auf die Übertragung eines Phenyl-Nucleophils übertragbar ist, wurde (*R*)-**182** mit PhAlMe_2 in Gegenwart des Rh/(*S*)-Binap Komplexes umgesetzt (Schema 107).



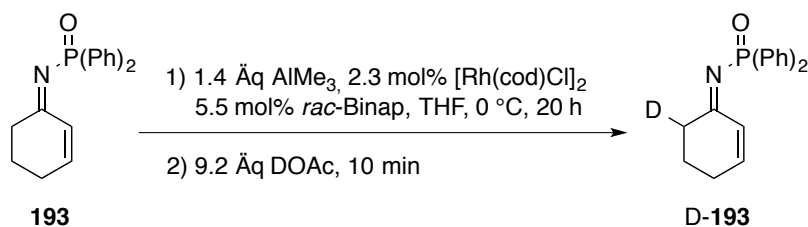
Schema 107: Addition von PhAlMe_2 an (*R*)-**182** in Gegenwart von Rh/(*S*)-Binap.

Aus der Umsetzung wurde ein 84:16 Verhältnis von **266** zu **267** erhalten, nach der Aufreinigung über Silica konnte **266** in 59% Ausbeute isoliert werden, während das Produkt der 1,4-Addition weder als Enamid noch als Keton isoliert werden wurde. Aus der isolierten Ausbeute an **266** lässt sich aber die Ausbeute für **267** auf 11% berechnen. Durch den Vergleich der NMR-Spektren mit bekannten Proben konnte zudem die Bildung signifikanter Mengen von *trans*-**267** ausgeschlossen werden. Wenn **267** über Substratkontrolle gebildet worden wäre, wäre ein Gemisch aus beiden Diastereomeren zu erwarten. Die ausschließliche Bildung von *cis*-**267** deutet daher darauf hin, dass auch die 1,4-Addition über den Rh/(*S*)-Binap Komplex verlief.

Das experimentelle Ergebnis steht damit zwar in grundsätzlicher Übereinstimmung mit der durch das mechanistische Modell vorhergesagten Bevorzugung der 1,2-Addition in der Kombination aus (*R*)-**182** und (*S*)-Binap. Dennoch zeigt dies, dass die postulierten sterischen Wechselwirkungen bei der Koordination des Substrats an den katalytisch aktiven Komplex nicht in jedem Fall die Regioselektivität dominieren können. Die Diskussion des möglichen Übergangszustands der Reaktion beschränkt sich jedoch auf sterische Effekte. Zu erwartende elektronische Unterschiede zwischen einem C_{sp^2} -[Rh]- und einem C_{sp^3} -[Rh]-Komplex sind hierbei nicht berücksichtigt.

Über Variationen der *N*-Substitution ist eine elektronische Aktivierung des Ketimins und damit mutmaßlich auch eine Modulierung der Reaktivität möglich. Um eine Aussage darüber treffen zu können ob dies auch für die Rh/Binap-katalysierte Addition von AlMe_3 zutrifft, wurde im weiteren die Reaktivität eines unterschiedlich *N*-substituierten Ketimins untersucht. Nach den Berechnungen der LUMO-Energien ausgewählter Aldimine (vgl. Kapitel D.I.1) sollte das *N*-Phosphinoyl-Imin **193** weniger aktiviert sein und daher verstärkt die 1,4-Addition statt der 1,2-Addition auftreten.

Die Umsetzung von **193** mit AlMe_3 wurde in THF durchgeführt, da **193** in Et_2O kaum löslich ist. Dies sollte, abgeleitet von den Ergebnissen an den *N*-Tosyl-Iminen, eine 1,4-Addition zusätzlich begünstigen können. Während der Zugabe des AlMe_3 trat jedoch eine wahrnehmbare Gasentwicklung auf und über die Reaktionsdauer von 20 h konnte kein Umsatz detektiert und **193** als nahezu saubere Verbindung quantitativ aus der Reaktion isoliert werden. Dies legt eine Deprotonierung von **193** durch AlMe_3 während der Umsetzung nahe. Um diese nachzuweisen, wurde die Umsetzung wiederholt und durch Zugabe von 9.2 Äquivalenten DOAc abgebrochen. Aus dem ^1H NMR-Spektrums des erhaltenen Rohprodukts konnte so, anhand der Halbierung der Signalintensität des Signals bei $\delta = 2.89$ (m_c , 6-H) ppm, der stöchiometrische Einbau von Deuterium in α' -Position nachgewiesen werden (Schema 108).

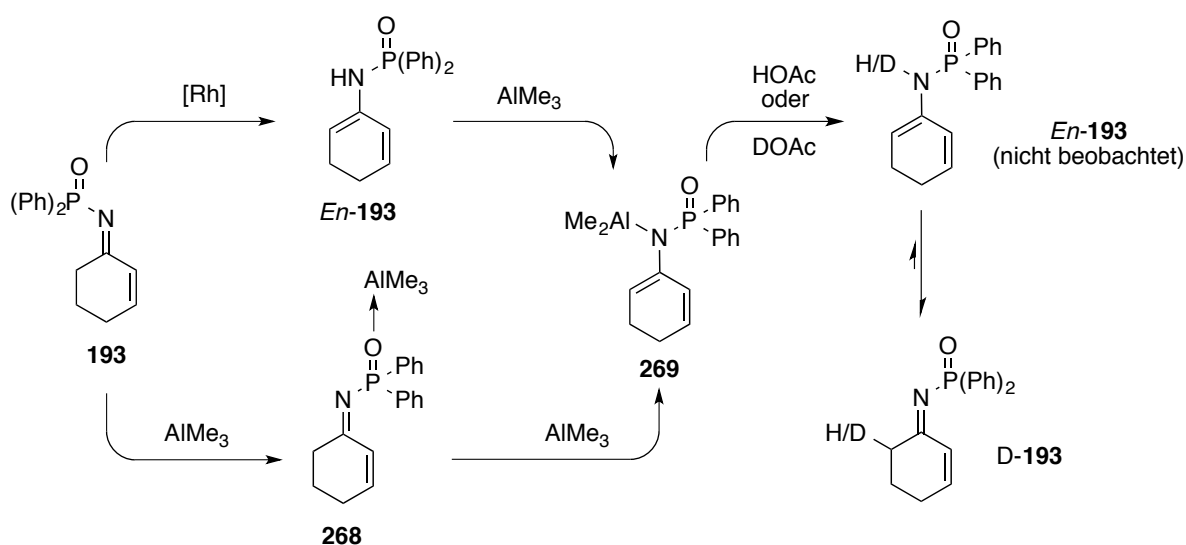


Schema 108: Nachweis der Deprotonierung von **193** durch AlMe_3 durch Bildung von D-**193**.

Mit einem vergleichenden NMR-Experiment konnte zudem ausgeschlossen werden, dass der Deuteriumeinbau über einen H/D-Austausch über das möglicherweise unter den sauren Bedingungen der Aufarbeitung im Gleichgewicht auftretenden Enamid verläuft. Dazu wurde **193** in THF gelöst und im NMR-Rohr mit 10 Äquivalenten DOAc versetzt und der Austauschprozess über einen längeren Zeitraum verfolgt. Mittels No-D NMR konnte hier zwar nach 30 min mit einem einfachen Austauschgrad von 60% bereits ein partieller Einbau von Deuterium durch die Abnahme der Signalintensität im ^1H NMR Spektrum nachgewiesen werden, dieser war jedoch erst nach 22 h zu 92% abgeschlossen. Damit konnte gezeigt

werden, dass der schnelle Deuterium-Einbau nach der Umsetzung von **193** mit AlMe_3 auf eine Deprotonierung des Substrats zurückführbar ist.

Die erfolgte Deprotonierung von **193** kann über zwei Reaktionspfade verlaufen. Entweder tritt zunächst in der Reaktionslösung ein möglicherweise durch den $[\text{Rh}]$ -Komplex oder das Lösungsmittel beeinflusstes Gleichgewicht zwischen **193** und *En*-**193** auf, oder die Acidität des Imins wird durch die Koordination von AlMe_3 an den Sauerstoff der *N*-Phosphinoyl-Gruppe in α' -Position so stark erhöht, so dass durch AlMe_3 als Lewis-Base intra- oder intermolekular eine Deprotonierung erreicht wird (Schema 109).



Schema 109: Diskutierte Aktivierung von **193** durch AlMe_3 , direkte Isomerisierung nach Abbruch der Reaktion in die Imin-Form.

In keiner Umsetzung konnten Spuren des reprotonierten Edukts in der Enamid-Form beobachtet werden. Es liegen jedoch auch keine Erkenntnisse zur thermodynamischen Stabilität dieses Enamids vor.

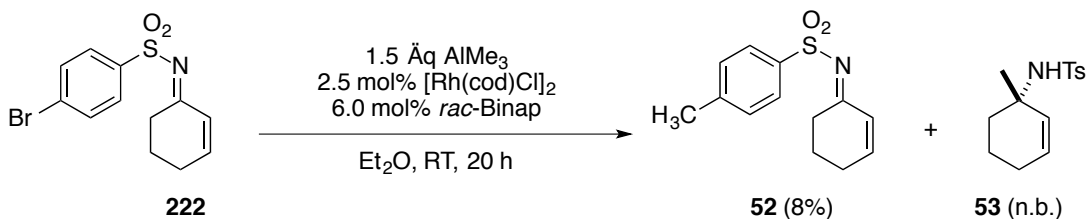
Die bisher einzige literaturbekannte Umsetzung eines *N*-Phosphinoyl-Imins mit AlMe_3 stellt die racemische 1,2-Addition mit 4 bis 6 Äquivalenten AlMe_3 an von Acetophenon abgeleitete *N*-Phosphinoyl-Imine in Toluol dar, während in koordinierenden Lösungsmitteln wie THF oder Et_2O , durch die geringere Reaktivität von Al-Organen in koordinierenden Lösungsmitteln, kein Umsatz beobachtet wurde.^[181]

Auch wenn somit die Umsetzung von *N*-Phosphinoyl-Iminen in der Rh/Binap-katalysierten 1,2-Addition von AlMe_3 nicht möglich ist, bieten die erhaltenen Erkenntnisse Ansatzpunkte dafür, in weiteren Arbeiten die Reaktivität von Ketiminen nicht nur durch die Wahl geeigneter

N-Substituenten, sondern auch über die gezielte Präkoordination und Aktivierung von *N*-Phosphinoyl-Iminen zu modulieren.

Aufgrund des Ergebnisses mit dem *N*-Phosphinoyl-Imin **193** wurde anschließend die Reaktivität stark aktivierter *N*-Sulfonyl-Imine untersucht, die sich im Fall der *N*-Tosyl-Imine bereits als gute Substrate gezeigt haben. Das *N*-(*para*-Bromphenylsulfonyl)-Imin **222** sollte eine dem *N*-Tosyl-Imin **52** ähnliche Reaktivität zeigen, möglicherweise jedoch durch die elektronendefizitäre Arylgruppe die Imin-Funktion stärker aktivieren, als dies an **52** der Fall ist.

Die Umsetzung von **222** unter den für die Rh/Binap-katalysierte 1,2-Addition von AlMe_3 optimierten Bedingungen lieferte bei vollständigem Umsatz überraschenderweise ein Gemisch aus dem *N*-Tosyl-Imin **52** sowie dem Produkt **53** der 1,2-Addition an **52** (Schema 110). Für die Bildung des erwarteten 1,2-Additionsprodukts an das Ketimin **222** wurden keine Hinweise gefunden. Dabei konnte nicht ermittelt werden, ob das erhaltene 1,2-Additionsprodukt **53** aus **222** oder **52** gebildet wurde.

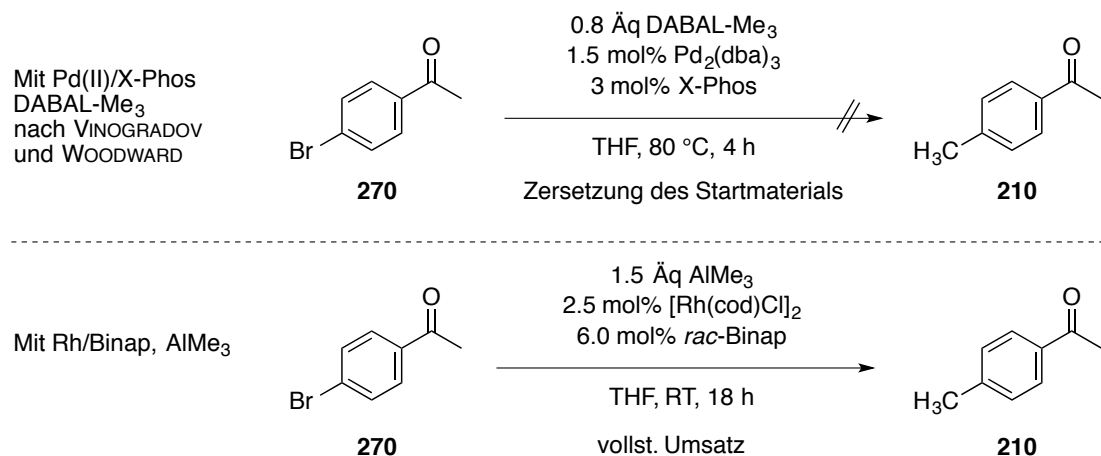


Schema 110: Umsetzung von **222** mit AlMe_3 , erste Beobachtung einer Rh-katalysierten Kreuzkupplung mit AlMe_3 unter Bildung von **52**.

Der beobachtete Brom-Methyl-Austausch am aktivierten Aromaten stellt das erste bislang bekannte Beispiel einer Rh-katalysierten Kreuzkupplung mit einem Al-Organyl dar.

Die wenigen literaturbekannten Beispiele für Kreuzkupplungen mit Al-Organyle[n]^[182] beschränken sich auf Pd-katalysierte Aryl-Alkynyl-,^[183] Ary-Aryl-,^[184] und Aryl-Alkyl-Kreuzkupplungen^[185,186] sowie wenige Beispiele der Ni-katalysierten Aryl-Alkynyl- und Benzyl-Alkynyl-Kreuzkupplung.^[187] Diese Methoden beschränken sich auf die Umsetzung einfacher Modellsysteme, in keinem Fall konnte die Umsetzung von Substraten mit enolisierbaren Gruppen demonstriert werden. VINOGRADOV und WOODWARD beschreiben für die Pd-katalysierte Kreuzkupplung von Arylhalogeniden und -triflaten mit dem $\text{DABCO} \cdot 2 \text{ AlMe}_3$ -

Komplex (DABAL- Me_3), dass enolisierbare funktionellen Gruppen wie im von den Autoren untersuchten *para*-Bromacetophenon (**270**), zur Aldolkondensation des Substrats führten (Schema 111).^[186] Auch die Umsetzung stickstoffhaltiger Heteroaromaten ist bislang problematisch und führt zu schlechten Ausbeuten.



Schema 111: Limitierung der Pd-katalysierten Kreuzkupplung von **270** mit AlMe_3 (VINOGRADOV und WOODWARD),^[186] modellhafte Umsetzung von **270** mit AlMe_3 in Gegenwart von Rh/Binap.

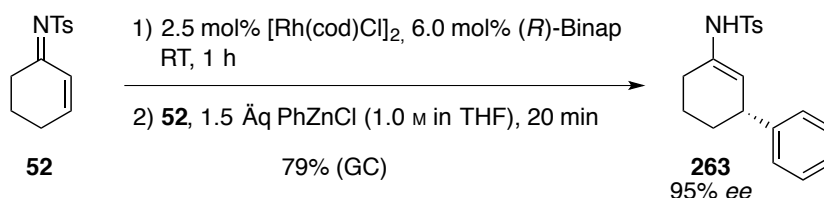
In einer Modellreaktion konnte die Rh/Binap-katalysierte Kreuzkupplung erfolgreich anhand der Umsetzung von **270** demonstriert werden, in der per GC/MS die Bildung von **210** detektiert wurde (Schema 111). Die beschriebene Kreuzkupplung wurde im Rahmen der vorliegenden Dissertation nicht weiter untersucht, so dass keine Aussage über die Effizienz dieser Methode getroffen werden kann. Durch die Toleranz enolisierbarer funktioneller Gruppen und die Reaktivität mäßig aktivierter Aromaten bei RT könnte sie aber ein synthetisches Potential besitzen.

II.3 Asymmetrische 1,4-Additionen von Alkenyl- und Aryl-Nucleophilen

In der untersuchten asymmetrischen Addition von PhAlMe_2 an das Ketimin **52** trat neben der angestrebten 1,2-Addition als Nebenreaktion auch die konkurrierende 1,4-Addition der Phenylgruppe auf, in der das Produkt ebenfalls mit bis zu 98% *ee* gebildet wurde. Dieses gute initial erhaltene Ergebnis zur asymmetrischen 1,4-Addition eines sp^2 -hybridisierten Nucleophils an **52** ließ weitere Arbeiten zur Untersuchung dieser und ähnlicher Transformationen aussichtsreich erscheinen.

Das Risiko der Hydrolyse des eingesetzten Ketimins oder des aus der Reaktion erhaltenen Enamids kann durch wasserfreie Reaktionsbedingungen vermieden werden. Dies schränkt aber die Zahl anwendbarer Varianten der Hayashi-Miyaura-Reaktion ein. Zwar sind asymmetrische Übertragungen von Aryl-Nucleophilen an Enone in zahlreichen Varianten mit Bor-, Titan-, Zink-, Silizium- sowie für Zinn-Arylverbindungen bekannt,^[125,188] aber es existieren nur ausgewählte Beispiele unter wasserfreien Reaktionsbedingungen mit Bor-,^[189] Zinn- und Zirkon-Alkenylnucleophilen.^[124] Obwohl durch KIM *et al.* in einem Beispiel auch die Addition von Phenylboronsäure an ein acyclisches und vergleichsweise stabiles *N*-Tosyl-Imin werden konnte,^[119] ließen die ausgeprägte Toleranz funktioneller Gruppen sowie der einfache synthetische Zugang und die wasserfreien Reaktionsbedingungen, neben den bereits in der vorliegenden Dissertation genutzten Zirkonocenen, in diesem Zusammenhang vor allem Arylzinkverbindungen als interessante Nucleophile erscheinen.^[190]

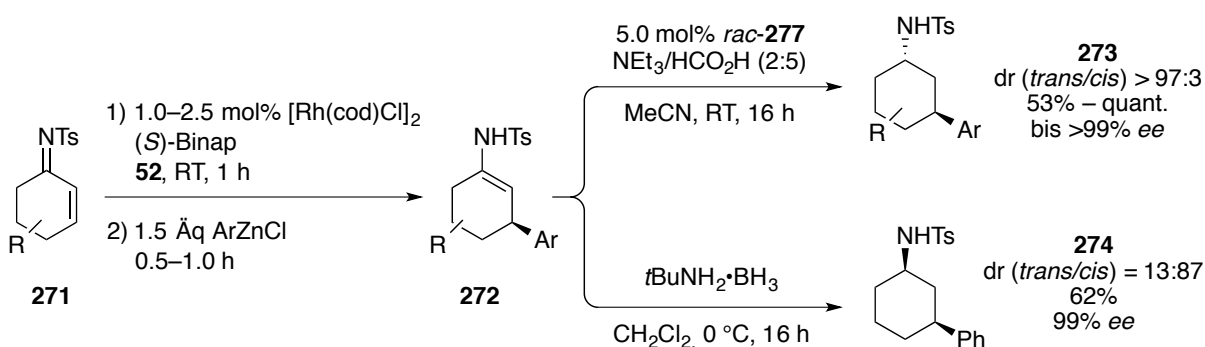
Als Modellreaktion wurde zunächst die Umsetzung von **52** mit PhZnCl in THF, angelehnt an die Reaktionsbedingungen nach HAYASHI *et al.*, unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt.^[190] Innerhalb von 20 min wurde dabei vollständiger Umsatz erzielt und **263** in 79% Ausbeute (GC) chemoselektiv mit sehr guten 95% *ee* erhalten (Schema 112).



Schema 112: 1,4-Addition an **52** mit PhZnCl in Gegenwart des $\text{Rh}/(\text{R})$ -Binap Komplexes.

Die Seitenselektivität erwies sich durch Vergleich mit einer unabhängig dargestellten Probe als identisch zur entsprechenden Addition an Cyclohexenon (**7**), die von der Gruppe um HAYASHI intensiv untersucht wurde.

GEBHARDT konnte im Rahmen ihrer Masterarbeit und ihrer anschließenden Doktorarbeit in der Arbeitsgruppe VON ZEZSCHWITZ, basierend auf diesem initialen Ergebnis, die Reaktion optimieren. An **52** und mehrere Alkyl-substituierte Derivate gelang ihr die Addition verschiedener aromatischer Reste. Die erhaltenen Enamide wurden nach anschließender Reduktion in guten bis sehr guten Ausbeuten mit hervorragenden Enantiomerenüberschüssen isoliert (Schema 113). In Abhängigkeit der Reduktionsbedingungen konnte sie sowohl die *trans*-konfigurierten Cycloalkylamide diastereoselektiv erhalten und zudem eine weitgehend *cis*-selektive Reduktion unter Substratkontrolle demonstrieren.^[167]



Schema 113: 1,4-Addition an die unterschiedlich substituierten Imine **271** mit nachfolgender diastereoselektiver Reduktion zu **273** oder **274** durch GEBHARDT.^[167]

In den eigenen Arbeiten wurde daher der Schwerpunkt auf die asymmetrische Rh-katalysierte 1,4-Addition von Alkenylzirkonocenen untersucht, deren Reaktivität in der Addition an Enone bereits zuvor detailliert untersucht wurde (vgl. Kapitel C.I).

In einer Modellreaktion wurde dafür, in Anlehnung an die für die entsprechende Addition an Cyclopentenon (**46**) optimierten Reaktionsbedingungen, das *N*-Tosyl-Imin **52** mit dem Zirkonocen **47** in Gegenwart des Rh/Binap-Komplexes in THF umgesetzt (Tabelle 22). Da das erhaltene Enamid **275** wegen seiner geringen Stabilität nicht aufgereinigt werden konnte, wurden Umsatz und Ausbeute der Reaktion aus dem ^1H NMR des Rohprodukts berechnet, um eine rasche Optimierung zu ermöglichen.

Nach 2 h wurden 43% des Enamids in einer sehr chemoselektiven Reaktion gebildet (Eintrag 1). Wegen des unvollständigen Umsatzes wurde die Reaktionsdauer auf 3 d verlängert, unter ansonsten identischen Bedingungen führte dies bei einem hohen Umsatz von 90% aber zur Verringerung der Chemoselektivität und einer Ausbeute von nur noch 30%. Der gute *ee* von 85% deutet aber bereits auf eine geringe Hintergrundreaktivität hin. Dieses Ergebnis ließ daher eine weitere Optimierung der Reaktion aussichtsreich erscheinen (Eintrag 2).

Tabelle 22: Arbeiten zur Rh-katalysierten 1,4-Addition des Zirkonocens **47** an das *N*-Tosyl-Imin **52**.

Eintrag	Ligand	T	Äq 47	t	Umsatz	Ausbeute ^a 275
1	<i>rac</i> -Binap	RT	1.2	2 h	48 %	43 %
2	(<i>S</i>)-Binap	RT	1.2	3 d	90 %	30%, 85% <i>ee</i> ^b
3	<i>rac</i> -Binap	RT	2.3	23 h	18 %	16 %
4	<i>rac</i> -Binap	50 °C	2.3	23 h	7 %	< 5%
5	–	RT	1.2	16 h	87 %	64 %
6 ^c	Nbd	RT	1.2	18 h	< 5%	–

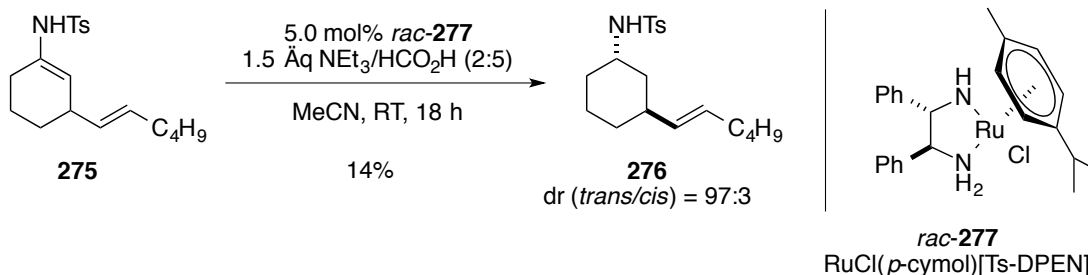
a: Aus dem ^1H NMR des Rohprodukts berechnet. b: *ee* nach Hydrolyse zum Keton per GC bestimmt. c: 2.5 mol % $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)\text{Cl}]_2$ und 7.5 mol% Nbd eingesetzt.

Durch einen größeren Überschuss von 2.3 Äquivalenten **47** konnte der Umsatz nicht weiter gesteigert werden, sondern führte vermutlich nur zur schnelleren Inaktivierung des Rh/Binap-Komplexes. Bei im Vergleich zu Eintrag 1 ähnlich hoher Chemoselektivität führte dies daher zu einem geringeren Umsatz (Eintrag 3). Eine auf 50 °C erhöhte Reaktionstemperatur führte zu einem zu den vorigen Einträgen vergleichbaren Ergebnis, vermutlich führte eine rasche Inaktivierung des Katalysators bei geringem Umsatz nur zur Bildung von Spuren des Additionsprodukts (Eintrag 4). Die geringe Reaktivität von **52** mit **47** nach Inaktivierung des Katalysators ist ein Hinweis auf eine sehr selektive, über den chiralen Rh/Binap-Komplex verlaufende Additionsreaktion. In Verbindung mit einem aktiven Katalysatorsystem wären dies gute Voraussetzungen für die asymmetrische Reaktion.

[Rh]-Komplexe mit Dien-Liganden wurden bereits von HANZAWA *et al.* als im Vergleich zu Phosphin-Liganden reaktiver bezeichnet.^[46] Dies konnte zwar in den eigenen Arbeiten für die Addition des Zirkonocens **47** an Cyclopentenon (**46**) nicht bestätigt werden, am Imin **52** wurde jedoch mit dem achiralen [Rh(cod)Cl]₂ Komplex die Reaktivität erhöht und die Ausbeute auf 64% abgeschätzt, zugleich sank jedoch die Chemoselektivität der Umsetzung (Eintrag 5). Der achirale Komplex diente nur als Prototyp für einen einfachen Rh/Dien-Komplex. Bereits der Wechsel auf Norbornadien (Nbd) als Modell für mögliche chirale [2.2.1]-bicyclische Liganden führte aber zur fast vollständigen Inhibierung der Umsetzung (Eintrag 6), weshalb keine chiralen Dien-Liganden in dieser Reaktion untersucht wurden.

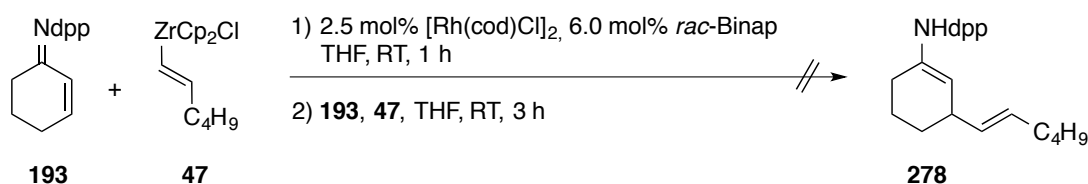
Aus analogen Cu-katalysierten 1,4-Additionen von Alkylresten an **52** war bekannt, dass in Gegenwart des racemischen Katalysators RuCl(*p*-cymol)[Ts-DPEN] (**277**)^[191] Hydrierungen von Enamiden zu den entsprechenden Cycloalkylamiden möglich sind (vgl. Kapitel D.III).

In Analogie zu den dort genutzten Reaktionsbedingungen gelang in einer Modellreaktion die Derivatisierung des nicht aufgereinigten Enamids **275** in das Amid **276**, und unter nicht optimierten Bedingungen wurde das Amid **276** dabei mit einem sehr hohen dr von 97:3 erhalten (Schema 114). Aufgrund des unvollständigen Umsatzes in der 1,4-Addition wurden zudem 23% *N*-Cyclohexyltosylamid als Reduktionsprodukt des Startmaterials **52** isoliert

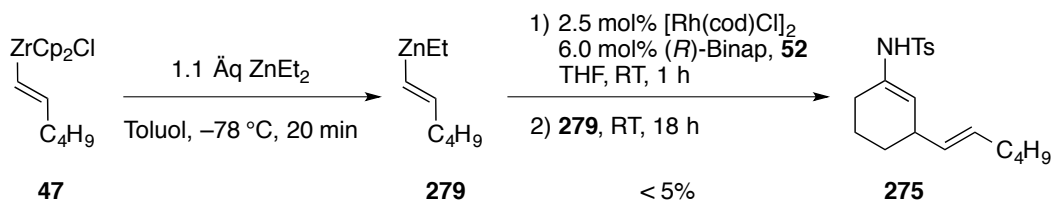

 Schema 114: Diastereoselektive Reduktion zum Amid **276** in Gegenwart von $\text{RuCl}(p\text{-cymol})[\text{Ts-DPEN}]$ (**277**).

Aufgrund der beobachteten geringen Reaktivität von **52** wurde das *N*-Phosphinoyl-Imin **193** als alternatives Substrat in der Addition von Alkenylzirkonocenen vergleichend zu den Bedingungen in der Umsetzung des *N*-Tosyl-Imins **52** (Tabelle 22, Eintrag 1) umgesetzt.

Eine mögliche Präkoordination des Metallorganyls oder des Katalysatorkomplexes an den Sauerstoff der Phosphinoyl-Funktion könnte hier die Reaktivität des Imins beeinflussen. Aus der Umsetzung wurde aber nur das durch einen geringen Anteil an Zersetzungsprodukten verunreinigte Imin **193** reisoliert, während sich keine Hinweise auf die Bildung des 1,4-Additionsprodukts ergaben (Schema 115).

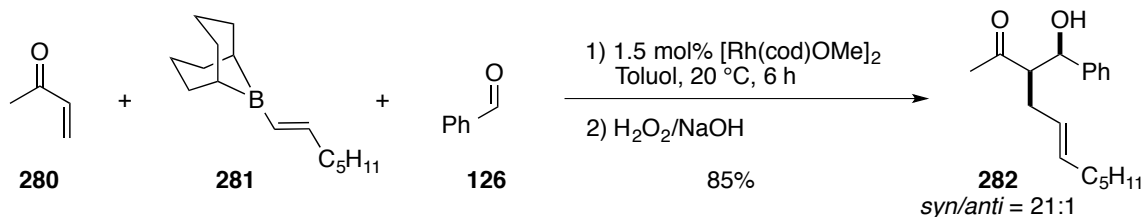

 Schema 115: Versuch der Rh-katalysierten 1,4-Addition des Zirkonocens **47** an das *N*-Phosphinoyl-Imin **193**.

WIPF und XU beschreiben die Möglichkeit der Transmetallierung von Alkenylzirkonocenen mit ZnMe_2 oder ZnEt_2 zu Zn-Alkenylverbindungen.^[192] Um das Reaktivitätsverhalten zu untersuchen und möglicherweise die Transmetallierung auf den Katalysator zu beschleunigen, wurde das Alkenylzirkonocen **47** daher in Anlehnung an die Bedingungen nach WIPF und XU mit ZnEt_2 von Zirkon auf Zink transmetalliert und anschließend in Gegenwart des Rh/Binap-Komplexes mit **52** umgesetzt. In der Umsetzung wurden jedoch nur Spuren des Produkts gebildet und das Edukt als Hauptkomponente neben Zersetzungsprodukten erhalten (Schema 116). Es gab jedoch auch keine Hinweise auf eine konkurrierende Übertragung des Ethylrests aus **279**.


 Schema 116: Umsetzung von **52** mit Ethyl(hex-1*E*-enyl)zink (**279**).

Da in der Literatur bislang kein Beispiel einer solchen Übergangsmetall-katalysierten asymmetrischen 1,4-Addition von Zn-Alkenyl-Nucleophilen an Enone oder ähnliche Substrate beschrieben ist und auch der initiale Versuch mit dem Ketimin **52** als Substrat nicht erfolgreich war, wurde diese Strategie nicht weiter verfolgt.

Eine mögliche Alternative stellt die wasserfreie Rh-katalysierte 1,4-Addition von Alkenylboranen dar, die von HAYASHI *et al.* für die Addition von 9-BBN-Aryl- und -Alkenylboranen an hoch reaktive Vinylketone mit *in situ* stattfindender Aldoladdition entwickelt wurde (Schema 117).^[189]

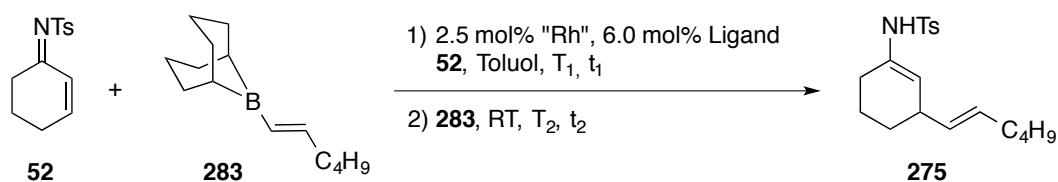

 Schema 117: Wasserfreie Addition des Alkenylborans **281** an Methylvinylketon (**280**) durch HAYASHI *et al.*^[189]

Obwohl die verwendeten β -unsubstituierten Substrate dabei eine besonders reaktive Substanzklasse darstellen, zeigt die Reaktivität eine deutliche Abhängigkeit vom Anion des Rh-Katalysators: mit dem Komplex [Rh(cod)OMe]₂ wurden deutlich bessere Ergebnisse als mit [Rh(cod)(acac)]₂ oder [Rh(cod)Cl]₂ erhalten. Ein weiterer Einbruch der Reaktivität wurde in der asymmetrischen Reaktionsführung mit (*S*)-Binap als chiraalem Liganden beobachtet, diese wurde jedoch nur in der Addition eines 9-BBN-Arylborans durchgeführt. Die asymmetrische Reaktionsführung ohne nachfolgende Aldoladdition wurde von HAYASHI *et al.* später, trotz der geringeren Reaktivität des Rh/Binap Katalysatorsystems, für die asymmetrische Addition von 9-BBN-Arylboranen an Cycloalkenone optimiert.^[193] Die asymmetrische Rh-katalysierte 1,4-Addition eines 9-BBN-Alkenylborans an ein Enon oder abgeleitetes Imin ist hingegen bislang nicht literaturbekannt.

Zur Untersuchung der asymmetrischen Rh-katalysierten Addition von Alkenylboranen an *N*-Tosyl-Imine wurde als Modellsystem zunächst die Addition des Alkenylborans **283** an **52** untersucht. **283** ist durch Hydroborierung von Hex-1-in synthetisch leicht zugänglich, das Additionsprodukt entspricht dem der zuvor untersuchten Addition von Alkenylzirkonocenen. Dies ermöglichte so einen guten Vergleich beider Methoden.

Die Umsetzung von **52** mit 1.2 Äquivalenten **283** führte in Gegenwart von 2.5 mol% des, nach HAYASHI *et al.* im Vergleich reaktivsten, Komplexes $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ innerhalb von 16 h zur weitgehend chemoselektiven Bildung des Enamids **275** in einer aus dem ^1H NMR berechneten Ausbeute von 39% bei einem nur geringfügig höheren Umsatz von 42%, was auch hier eine hohe Chemoselektivität der Reaktion zeigt. (Tabelle 23, Eintrag 1).

Tabelle 23: Untersuchungen zur asymmetrischen 1,4-Addition des Alkenylborans **283** an **52**.



Eintrag	„Rh“	Ligand	T_1	t_1	T_2	t_2	Ausbeute (Umsatz) 275 , <i>ee</i> ^a
1	$[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$	—	—	—	RT	16 h	39% (45%)
2	$[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$	—	—	—	RT	2 d	13% (22%)
3 ^b	$[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$	—	—	—	RT	2 d	<10% (20%)
4	—	—	—	—	RT	3 d	0 % (<10%)
5	$[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$	(<i>S</i>)-Binap	80 °C	20 min	RT	3 d ^c	13% (38%) 53% <i>ee</i>
6	$[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$	(<i>S</i>)-Binap	RT	1 h	80 °C	3 h	<5% (35%) <i>ee</i> n.b.

a: Ausbeute und Umsatz aus dem ^1H NMR des Rohprodukts berechnet, *ee* nach Hydrolyse zum Keton per GC bestimmt. b: Reaktion in THF. c: Umsatz 8% nach 30 min.

Der Komplex $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{OMe}]_2$ ist, im Gegensatz zu $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$, nicht kommerziell erhältlich. Aus dem erhältlichen Komplex $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ ist die Bildung eines chiralen Dien-Liganden jedoch nicht trivial möglich. Daher wurde untersucht, ob das Anion des Rh-

Komplexes auch in dieser Reaktion zu einer Beeinflussung der Reaktivität führt. Nach der Umsetzung in Gegenwart von 2.5 mol% $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ konnte die von HAYASHI *et al.* festgestellte Verringerung der Reaktivität auch hier, trotz einer generell längeren Reaktionszeit, bestätigt werden (Eintrag 2). In THF wurde die Reaktion unter ansonsten identischen Reaktionsbedingungen noch stärker unterdrückt und ein geringer Produktanteil unter 10% bei einem zu Eintrag 2 ähnlichen Umsatz von 20% erhalten (Eintrag 3).

In Abwesenheit eines Rh-Komplexes wurde die Reaktion vollständig unterdrückt (Eintrag 4), nach einer Reaktionsdauer von 3 d wurde das Edukt nahezu ohne Verunreinigungen zurückerhalten. Das Fehlen einer Hintergrundreaktivität bildet daher gute Voraussetzungen zur Untersuchung einer asymmetrischen Reaktionsführung. Die Umsetzung von **52** mit **283** in Gegenwart des aus $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ und (*S*)-Binap bei 80 °C vorgebildeten Komplexes^[193] wurde zu Beginn per GC verfolgt, wobei sich mit 8% Umsatz nach 30 min eine sehr langsame Produktbildung zeigte, was wiederum mit der von HAYASHI *et al.* beobachteten niedrigeren Reaktivität der Rh/Phosphin-Komplexe konsistent ist. Nach einer Reaktionsdauer von 3 d wurde bei einem Umsatz von 40% und mäßigen 53% *ee* die Ausbeute an **275** auf 13% bestimmt (Eintrag 5). Damit liegen sowohl Reaktivität als auch Chemoselektivität unter den Ergebnissen aus Eintrag 1 mit Cyloocta-1,5-dien (cod) als prototypischem Dien-Liganden. Eine Umsetzung mit $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ als [Rh]-Quelle wäre aus wirtschaftlichen Gründen durch den niedrigeren Preis des Komplexes interessant, trotz der auf 80 °C erhöhten Reaktionstemperatur fand aber keine signifikante 1,4-Addition statt und das mit Abbauprodukten verunreinigte Edukt wurde nach der Reaktion zurückerhalten (Eintrag 6).

III. Cu-katalysierte asymmetrische 1,4-Additionen von Alkylgruppen an N-Sulfonyl-Ketimine

Teile dieses Kapitels wurden bereits vorab publiziert:

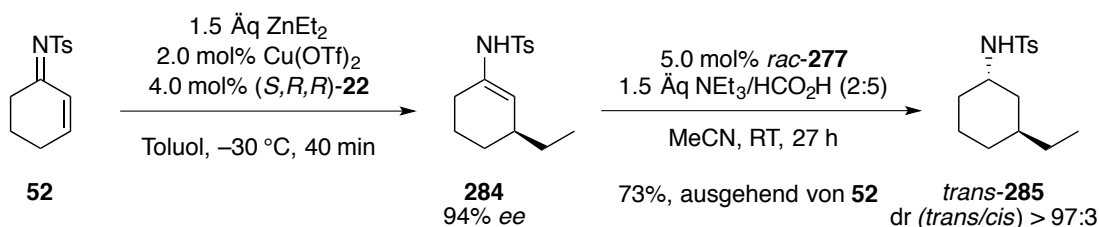
J. Westmeier, P. von Zezschwitz, *Chem. Commun.* **2014**, 15897-15900.

III.1 Optimierung der 1,4-Addition mit anschließender diastereoselektiver Hydrierung

Die asymmetrische 1,4-Addition wurde in der Ausarbeitung der Rh/Binap-katalysierten 1,2-Addition von PhAlMe_2 an das N-Tosyl-Imin **52** als auftretende Nebenreaktion beobachtet.

Die gezielte Ausarbeitung der asymmetrischen 1,4-Addition wurde anhand der Cu-katalysierten Addition von Alkyl-Nucleophilen an aktivierte Ketimine durchgeführt. Dafür wurde zunächst die Umsetzung des N-Tosyl-Imins **52** mit ZnEt_2 in Gegenwart des Feringa-Liganden **22** als Modellreaktion konzipiert. Die Umsetzung von **52** mit ZnEt_2 bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ in Toluol wurde dabei an die Reaktionsbedingungen angelehnt, die auch von FERINGA *et al.* zur analogen Reaktion mit Cyclohexenon (**7**) genutzt wurden.^[15]

Innerhalb von 40 min wurde in der Reaktion vollständiger Umsatz erzielt und das Enamid **284** nach der Aufarbeitung als einziges Produkt mit 94% *ee* erhalten (Schema 118). Hinweise auf ein 1,4-Additionsprodukt in der Imin-Form oder auf eine konkurrierende 1,2-Addition von ZnEt_2 ergaben sich dabei nicht. Die absolute Konfiguration von **284** wurde durch Vergleich des nach Hydrolyse erhaltenen 3-Ethylcyclohexanons (**20**) mit einer Probe bekannter Konfiguration ermittelt. Dabei entspricht die Seitenselektivität der 1,4-Addition an **52** der an Cyclohexenon Beobachteten.



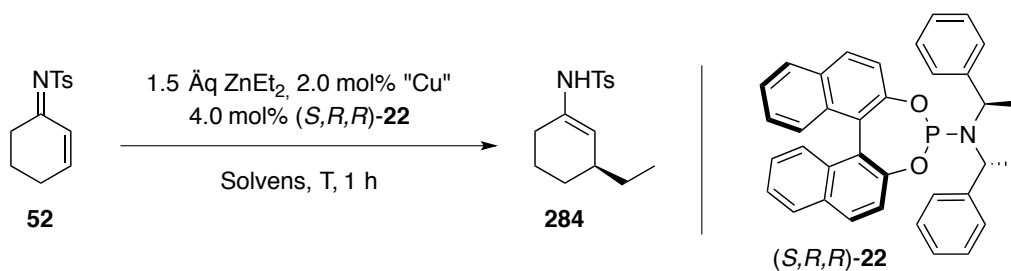
Schema 118: Cu-katalysierte Addition von ZnEt_2 an **52**, diastereoselektive Reduktion zu *trans*-**282**.

Das erhaltene Enamid erwies sich als sehr hydrolyseempfindlich und konnte daher nicht aufgereinigt werden. Zur Überführung in ein stabiles Derivat wurde **284** mit einer Noyori-Transfer-Hydrierung in Gegenwart des Katalysators $\text{RuCl}(\textit{p}\text{-cymene})[\text{Ts-DPEN}]$ unter

Substratkontrolle umgesetzt.^[194] Die Hydrierung von **284** gelang diastereoselektiv zum *trans*-konfigurierten Amid *trans*-**285** in einer Ausbeute von 73% über beide Transformationen, ausgehend von **52**. Die Hydrierung verlief hier mit einer so hohen Diastereoselektivität, dass das *cis*-Isomer nicht mehr über NMR Spektroskopie nachgewiesen werden konnte.

Die Cu-katalysierte 1,4-Addition an **52** wurde in den im Kontext der vorliegenden Dissertation angefertigten Bachelorarbeiten von HERRITSCH und PRIEM hinsichtlich der Einflüsse von Lösungsmittel, Reaktionstemperatur und unterschiedlicher Cu-Salze untersucht (Tabelle 24).^[195,196]

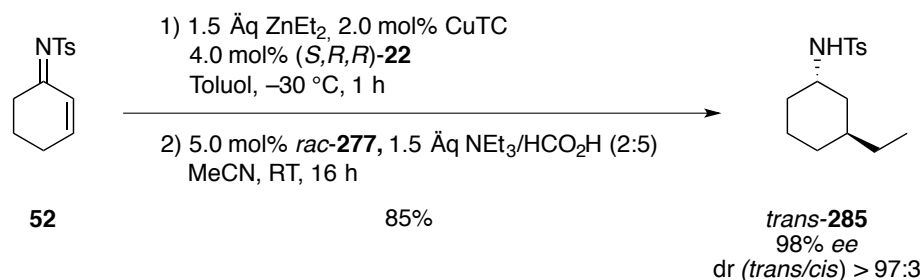
Die initial gewählte Reaktionstemperatur von $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ stellte sich dabei bereits als optimal im Hinblick auf Chemo- und Stereoselektivität heraus (Tabelle 24, Eintrag 1). Während bei einer Absenkung der Temperatur die Enantioselektivität deutlich einbrach (Eintrag 2), zersetzte sich der Katalysator bei Temperaturen von $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ oder höher innerhalb weniger Minuten. Dennoch wurde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ keine Verminderung der Selektivität beobachtet (Eintrag 3). Die Reaktion weist eine gewisse Toleranz gegenüber dem Wechsel des Lösungsmittels auf CH_2Cl_2 und Et_2O auf, wohingegen in THF als stark koordinierendem Lösungsmittel mit 51% *ee* ein deutlich schlechteres Ergebnis erhalten wurde (Einträge 5-7). In Abwesenheit des Phosphoramidit-Liganden **22** verringerte sich die Reaktivität bereits deutlich, was in Einklang zur analogen Umsetzung an Cyclohexanon (**7**) steht. Jedoch war auch in der Umsetzung ohne katalytisch aktives Metall eine Hintergrundreaktivität zu beobachten, da aus **52** mit ZnEt_2 chemoselektiv das 1,4-Additionsprodukt **284** in 14% Ausbeute gebildet wurde (Eintrag 9). Die Reaktion erwies sich darüber hinaus als weitgehend robust gegenüber einem Wechsel des eingesetzten Cu-Salzes, bei leichten Schwankungen der erzielten Ausbeute wurde **284** stets mit konstant sehr gutem *ee* gebildet (Einträge 10-14).

Tabelle 24: Optimierung der Cu-katalysierten Addition von ZnEt_2 durch HERRITSCH und PRIEM.^[195,196]


Eintrag	„Cu“	Solvens	T (°C)	Ausbeute ^a (%)	ee ^b (%)
1	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	Toluol	−30	97	96
2 ^c	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	Toluol	−78	92	47
3	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	Toluol	0	96	96
4	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	Toluol	RT	92	92
5	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	CH_2Cl_2	−30	98	91
6	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	Et_2O	−30	87	96
7	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	THF	−30	86	51
8	$\text{Cu}(\text{OTf})_2^{\text{d}}$	Toluol	−30	62	0
9	— ^e	Toluol	−30	14	0
10	$\text{Cu}(\text{OAc}) \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	Toluol	−30	91	97
11	CuCl	Toluol	−30	96	97
12	$(\text{CuI})_4(\text{SMe}_2)_3$	Toluol	−30	88	97
13	$\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$	Toluol	−30	78	97
14	CuTC	Toluol	−30	91	97

a: Per ^1H NMR Spektrometrie mit Diphenylmethan als internem Standard bestimmt. b: Per GC nach Hydrolyse zum entsprechenden Keton bestimmt. c: Reaktionsdauer 16 h. d: Ohne Ligand (S,R,R)-22. e: Ohne Cu-Salz und Ligand (S,R,R)-22.

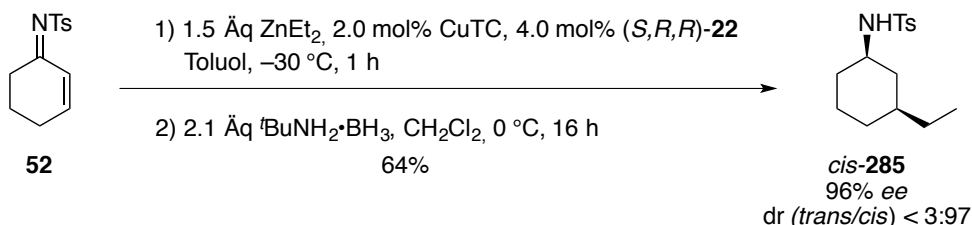
Aus der in den beiden Bachelorarbeiten durchgeführten Optimierung ergaben sich mit der Durchführung in Toluol bei −30 °C mit Cu(I)-Thiophen-2-carboxylat (CuTC) optimale Reaktionsbedingungen (Eintrag 14). PRIEM gelang so nach der diastereoselektiven Reduktion die Synthese von **285** in einer auf 85% verbesserten Ausbeute mit 98% ee (Schema 119).



Schema 119: 1,4-Addition mit nachfolgender diastereoselektiver Reduktion unter optimierten Bedingungen durch PRIEM.^[196]

In den eigenen Arbeiten gelang neben der diastereoselektiven Hydrierung zu *trans*-**285** auch die Reduktion von **284** mit *tert*-Butylamin-Boran-Komplex ($t\text{BuNH}_2\cdot\text{BH}_3$) zu *cis*-**285**. Diese Methode wurde bereits von HUTCHINS *et al.* zur Reduktion substituierter, Cyclohexyliden-*N*-Phosphinoyl-Imine untersucht, wobei je nach Bedingungen und Substitutionsmuster gute bis sehr gute Diastereoselektivitäten zugunsten des *cis*-Produkts erreicht wurden.^[197]

Aus dem mit einem dr (*trans/cis*) von 10:90 erhaltene Rohprodukt wurde nach der Aufreinigung über Silica das *cis*-Produkt *cis*-**285** diastereomerenrein in 64% Ausbeute erhalten (Schema 120).

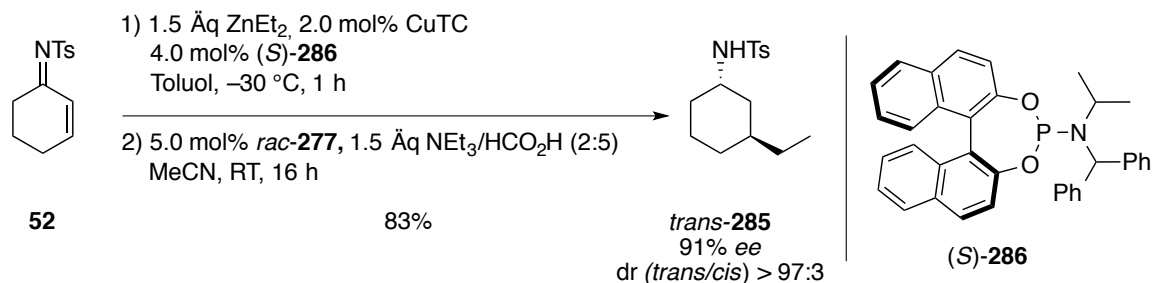


Schema 120: Synthese von *cis*-**285** mit $t\text{BuNH}_2\cdot\text{BH}_3$.

Diese Weiterentwicklung ermöglicht damit eine weitgehend nach den synthetischen Bedürfnissen wählbare Konfiguration und erhöht damit die synthetische Anwendbarkeit der Methode deutlich.

Phosphoramidit-Liganden sind einstufig aus BINOL und einem sekundären Amin darstellbar, was einen effizienten Zugang zu unterschiedlich substituierten Liganden ermöglicht. Aus der Untersuchung des Ligandeneinflusses bei der 1,4-Addition an Cyclohexenon berichteten FERINGA *et al.*, dass die Stereoinduktion des Liganden überwiegend durch das chirale BINOL-Rückgrat kontrolliert wird.^[15] Ein chirales Amin kann im *matched case* eine zusätzliche chirale Verstärkung bewirken, führt jedoch auch zu wirtschaftlich höheren Kosten für das jeweilige enantiomerenreine Amin. Für die Addition von Alkylzirkonocenen an β,β -

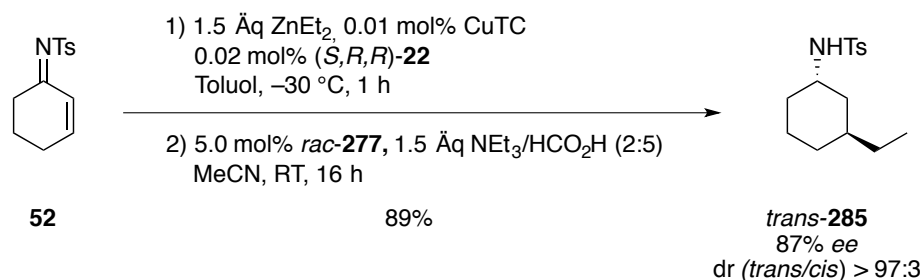
disubstituierte Cycloalkenone konnten FLETCHER *et al.* zeigen, dass mit dem ein achirales Amin enthaltenden Liganden (*S*)-**286**, unter optimierten Reaktionsbedingungen, ebenfalls vergleichbar hohe Enantiomerenüberschüsse erzielt werden können.^[198]



Schema 121: Synthese von *trans*-**285** mit dem vereinfachten Liganden (*S*)-**286**.

Aus der Umsetzung von **52** mit ZnEt₂ in Gegenwart von (*S*)-**286** als chiraalem Liganden wurde, bei unverändert hoher Reaktivität des Katalysatorsystems in der 1,4-Addition, nach anschließender Reduktion *trans*-**285** in einer sehr guten Ausbeute von 83% mit 91% *ee* isoliert (Schema 121). Da die erhaltene Enantioselektivität in Gegenwart des strukturell vereinfachten Liganden aber signifikant unter den zuvor mit dem Liganden (*S,R,R*)-**22** erhaltenen Ergebnissen lag, wurde die Reaktion in Gegenwart von (*S*)-**286** nicht weiter optimiert.

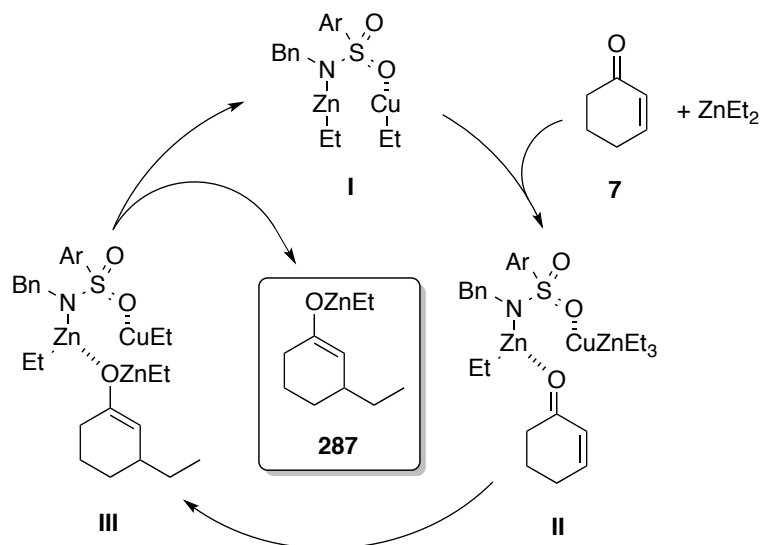
Effektivität und Wirtschaftlichkeit eines Katalysatorsystems sind abhängig von der *turnover number* (TON), also der Zahl der Transformationszyklen, die der eingesetzte Katalysator in der untersuchten Reaktion im Mittelwert katalysiert, bevor er durch auftretende Nebenreaktionen inaktiviert wird, sowie der *turnover frequency* (TOF), die die pro Zeiteinheit durchlaufenen Transformationszyklen angibt. Zur Untersuchung von TON und TOF wurde die Cu-katalysierte Umsetzung von **52** mit ZnEt₂ in Gegenwart von nur 0.01 mol% CuTC durchgeführt. Trotz der im Vergleich zur vorherigen Reaktionsoptimierung auf 1/200 reduzierten Katalysatorbeladung trat innerhalb einer Stunde vollständiger Umsatz zum Additionsprodukt ein, nach der Noyori-Transferhydrierung konnte *trans*-**285** in 89% Ausbeute mit 87% *ee* isoliert werden (Schema 122).



Schema 122: Bestimmung der TON durch Umsetzung mit 0.01 mol% des Cu-Katalysators.

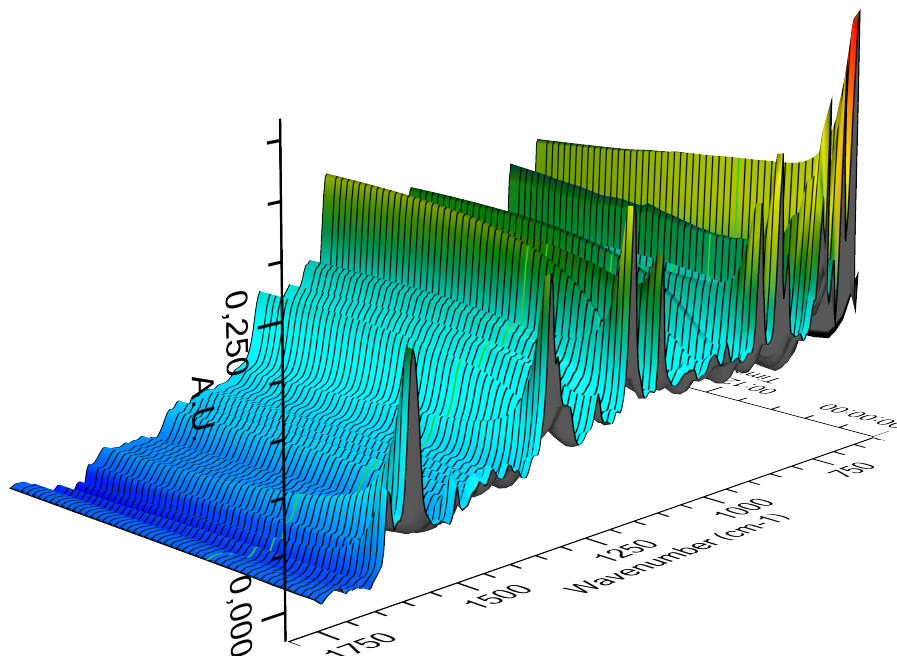
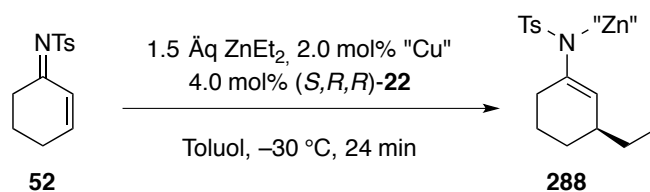
Bei einer als quantitativ angenommenen Ausbeute der Hydrierung entspricht dies einer TON von 8900 sowie einer TOF von 8900 h^{-1} , die im Fall auftretender Ausbeuteverluste während der Hydrierung sogar noch darüber liegt. Diese außergewöhnlich hohe TON liegt damit deutlich über der TON von >3000 , die von FERINGA für die analoge Transformation von Cycloalkenonen berichtet wurde.^[199]

Diese hohe Reaktivität von *N*-Tosyl-Iminen in dieser Reaktion könnte auf eine zusätzliche Aktivierung des katalytisch aktiven Komplexes durch die Sulfonylfunktion hindeuten. Darauf deuten auch die Ergebnisse von NOYORI *et al.* hin, die für die Addition von ZnEt_2 an **7** in Gegenwart von 5 mol% CuCN eine enorme Beschleunigung und Reaktivitätssteigerung auf eine TON von 2600 bei einer TOF von 1200 h^{-1} erreichen konnten, wenn die Reaktion in Gegenwart katalytischer Mengen des sekundären Sulfonamids *N*-Benzylphenylsulfonamid durchgeführt wurde.^[200] Der postulierte Mechanismus geht davon aus, dass das sekundäre Sulfonamid dabei als verbrückendes Anion wirkt und so eine günstigere Koordinierung zur anschließenden Übertragung der Ethylgruppe bewirkt (Schema 123, **II**).



Schema 123: Postulierter Mechanismus der Cu-katalysierten Addition von ZnEt_2 an **7** in Gegenwart eines sekundären Sulfonamids, nach NOYORI *et al.*^[200]

Die beobachtete hohe TON und TOF der Cu-katalysierten Addition von ZnEt_2 an das *N*-Tosyl-Imin **52** ließen vermuten, dass unter den normalen Reaktionsbedingungen mit 2.0 mol% CuTC ein vollständiger Umsatz bereits in einer viel kürzeren Zeit erreichbar sein sollte, zuzüglich einer potentiell vorhandenen Induktionsphase der Reaktion. Um dies zu verifizieren, wurde die Reaktion von **52** mit ZnEt_2 in Gegenwart von 2.0 mol% CuTC per *in situ* IR-Spektrometrie mit einem ReactIR® untersucht (Schema 124).^[201] Die Methode erlaubt im Bereich von 600 bis über 3000 cm^{-1} die Messung von IR Spektren mit einer Rate von fünf Spektren pro Sekunde. Dies erlaubt anschließend eine zeitaufgelöste Auswertung des Umsatzes und der Produktbildung. Die über einen Zeitraum von 24 min dargestellte Änderung der IR-Spektren zeigt deutlich die rasche Abnahme mehrerer Banden, sowie die parallele Bildung neuer Banden.



Schema 124: Zeitaufgelöste Darstellung der mittels ReactIR® erhaltenen IR-Spektren aus der Cu-katalysierten Addition von ZnEt_2 an **52**.

Die Datenauswertung erfolgte anhand einzelner ausgewählter IR-Banden, die dem Edukt ($\tilde{\nu} = 1320\text{ cm}^{-1}$) sowie dem Zn-Aza-Enolat ($\tilde{\nu} = 1129\text{ cm}^{-1}$) zugeordnet wurden. Die Auftragung der Signalintensität dieser Banden gegen die Reaktionsdauer von 24 min ergab eine Induktionsphase von etwa 35 s nach der Zugabe des ZnEt_2 , nach der eine rasche Produktbildung einsetzte (Abbildung 8). Die Änderungen der Signalintensitäten beider ausgewerteter Banden korrelieren dabei über die gesamte Messdauer eng miteinander, womit sich keine Hinweise auf die Bildung kinetisch relevanter Zwischenstufen ergaben.

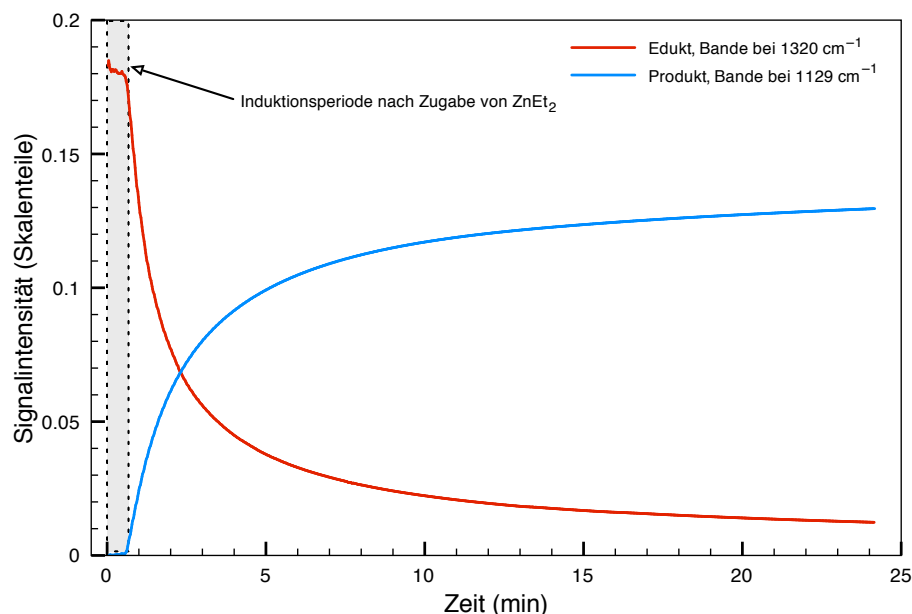
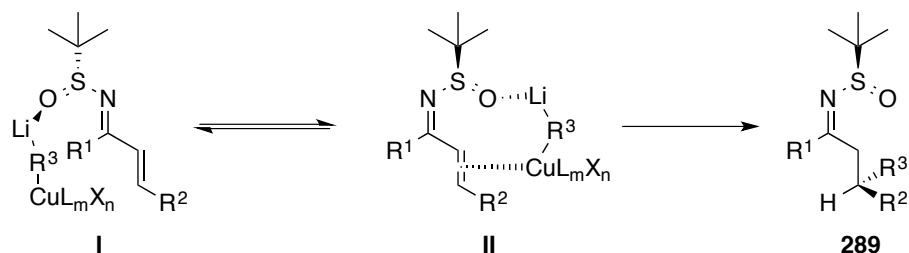


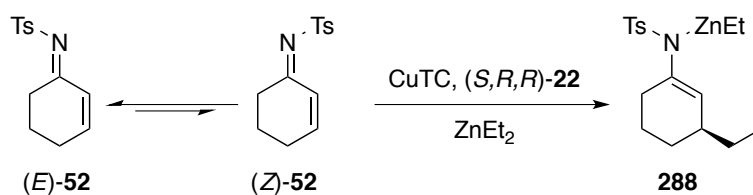
Abbildung 8: Auftragung selektierter IR-Banden gegen die Reaktionszeit, beobachtete Induktionsperiode zu Beginn.

Überraschenderweise führte die Reaktion, entgegen der Erwartungen aus der Bestimmung der TON und TOF, nicht innerhalb weniger Sekunden nach der Induktionsphase bereits zu vollständigem Umsatz. Auch bei Abbruch der *in situ* IR-Messungen nach 24 min erreichten die Signalintensitäten noch kein Plateau, was den stetigen weiteren Umsatz zu diesem Zeitpunkt zeigt. Diese Beobachtung einer von der Konzentration an Cu weitgehend unabhängigen Reaktionsgeschwindigkeit ist ein Hinweis auf einen der Addition vorgelagerten, kinetisch bedeutsamen, Reaktionsschritt wie die (*E/Z*)-Isomerisierung des Imins. In der zeitaufgelösten Darstellung der IR-Spektren konnten die Signale jedoch nicht einzelnen Isomeren zugeordnet werden.

MCMAHON und ELLMAN postulieren aber für die Umsetzung von *N*-Sulfinyl-Iminen in der diastereoselektiven Addition von Cupraten eine unterschiedliche Reaktivität der Isomere und vermuten, dass nur das (*Z*)-Isomer eine Addition des Cuprats eingehen kann (Schema 125).^[131] Demnach geht der Addition eine Koordination an das Sulfoxid voraus.


 Schema 125: Von MCMAHON und ELLMAN postulierte Addition an das (Z)-Isomer eines *N*-Sulfinyl-Imins.^[131]

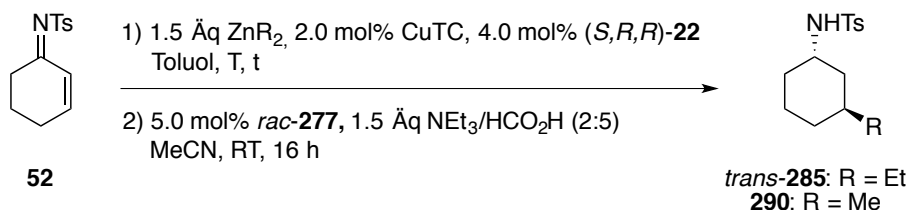
Eine analoge Koordination des chiralen Cu-Komplexes oder eines überbrückenden Liganden an die Sulfonyl-Funktion des *N*-Tosyl-Imins **52** ist schon aufgrund der beobachteten hohen Reaktivität in der Cu-katalysierten Addition und den dazu konsistenten Ergebnissen von KITAMURA (*vide infra*) zur Beschleunigung der Addition an Enone durch Koordination sekundärer Sulfonamide wahrscheinlich. Demnach wäre die Addition nur an das (Z)-Isomer möglich. In diesem Fall würde die der Reaktion vorgelagerte (*E/Z*)-Isomerisierung, nach der Abmagerung des Reaktionsgemisches an reaktivem (Z)-Isomer, den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bilden und so die beobachtete Reaktionskinetik erklären (Schema 126).


 Schema 126: Mögliches geschwindigkeitbestimmendes der Addition vorgelagertes Gleichgewicht zwischen *E*- und *Z*-Isomer von **52**.

III.2 Untersuchungen zur Substratbreite und übertragbaren Nucleophilen

Zn-Organyle sind wegen ihrer hohen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen gut geeignet, um auch in Transformationen hoch funktionalisierter Substrate eingesetzt zu werden.^[18] Im Fokus der meisten Arbeiten zur Cu-katalysierten Addition von Zn-Organyle steht dabei die Übertragung von Ethyl-Nucleophilen aus ZnEt_2 , obwohl die stereoselektive Übertragung von Methyl-Nucleophilen im Hinblick auf das Vorkommen dieser Gruppe in bioaktiven Substanzen deutlich relevanter ist. Die geringe Anzahl an Beispielen zur asymmetrischen Übertragung von Methyl-Nucleophilen lässt sich auf die geringere Reaktivität von ZnMe_2 im Vergleich zu ZnEt_2 zurückführen, die damit höhere Ansprüche an die Reaktivität des verwendeten Katalysatorsystems stellt. Der Reaktivitätsunterschied wird dabei unter anderem durch eine stabilere Zn-C Bindung in ZnMe_2 im Vergleich zu höheren Homologen erklärt.^[202] Die in der Addition an Enone deutlich reaktiveren Al-Organyle wurden von ALEXAKIS *et al.* intensiv in der Cu-katalysierten Addition an Cyclohexenon (**7**) untersucht.^[29] Hierbei zeigten sich aber individuelle Abhängigkeiten der Ausbeute und Enantioselektivität von Lösungsmittel, Cu-Salz und eingesetztem Liganden, die eine jeweils umfassende Optimierung der Umsetzungen erforderten.

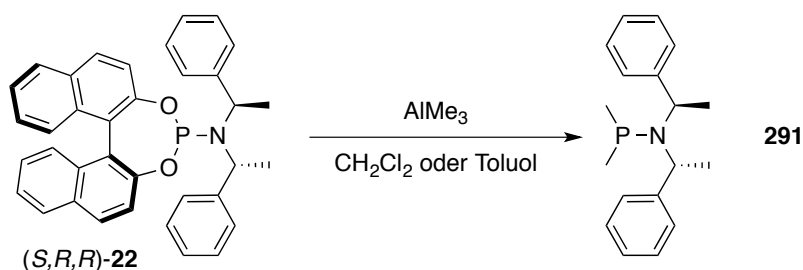
Tabelle 25: Untersuchung der Addition verschiedener Zn- und Al-Organyle an das *N*-Tosyl-Imin **52**.



Eintrag	„RM“	Produkt	T (°C)	t (h)	dr (<i>trans/cis</i>) ^a	Ausbeute (%)	ee ^b (%)
1	ZnMe_2	290	−30	1	> 97:3	87	98
2 ^c	AlEt_3	285	−30	1.5	—	0	—
3 ^c	AlMe_3	290	−30	1.5	> 97:3	28	96
4 ^{d,e}	EtZnBr	285	0	16	—	ca. 30 ^f	0 ^g

a: Aus dem ^1H NMR Spektrum des Rohprodukts bestimmt. b: Per HPLC bestimmt. c: Addition in Et_2O durchgeführt. d: Addition mit 2.0 \AA q EtZnBr als Lösung in Dimethylacetamid. e: keine Hydrierung durchgeführt. f: Ausbeute aus dem ^1H NMR Spektrum nach 1,4-Addition abgeschätzt. g: Per GC bestimmt.

Unter den zur Addition von ZnEt_2 optimierten Reaktionsbedingungen konnte **52** auch mit ZnMe_2 ohne beobachtete Einschränkungen der Reaktivität umgesetzt werden. Die ausgeprägte Substratkontrolle in der Hydrierung mit *rac*-**277** führte hier ebenfalls zur exklusiven Bildung des *trans*-Isomers in 87% Ausbeute mit 98% *ee*, was angesichts des geringen passiven Volumens der eingeführten Methyl-Gruppe eine unerwartet hohe Substratkontrolle darstellt (Tabelle 25, Eintrag 1). Das Ergebnis steht damit in sehr guter Übereinstimmung mit den zuvor erhaltenen Ergebnissen der Addition von ZnEt_2 an **52**.



Schema 127: Bildung des Aminophosphans **291** aus dem Phosphoramidit-Liganden mit AlMe_3 in nicht-koordinierenden Lösungsmitteln, nach ALEXAKIS *et al.*^[203]

Trialkylalane wie AlMe_3 reagieren in nicht-koordinierenden Lösungsmitteln mit Phosphoramidit-Liganden zu den entsprechenden Aminophosphinen (Schema 127),^[203] daher sind Phosphoramidit-Liganden unter diesen Bedingungen nicht sinnvoll einsetzbar. Dies lässt sich durch eine Reaktionsführung in Et_2O oder THF umgehen, in denen Phosphoramidit-Liganden auch in Gegenwart von Trialkylalanen stabil sind. Für die Untersuchung der Addition von Trialkylalanen wurde daher Et_2O als Lösungsmittel eingesetzt, da in der Optimierung der 1,4-Addition von ZnEt_2 das Enamid so mit deutlich höherem *ee* als in THF gebildet wurde (vgl. Tabelle 24, Seite 130).

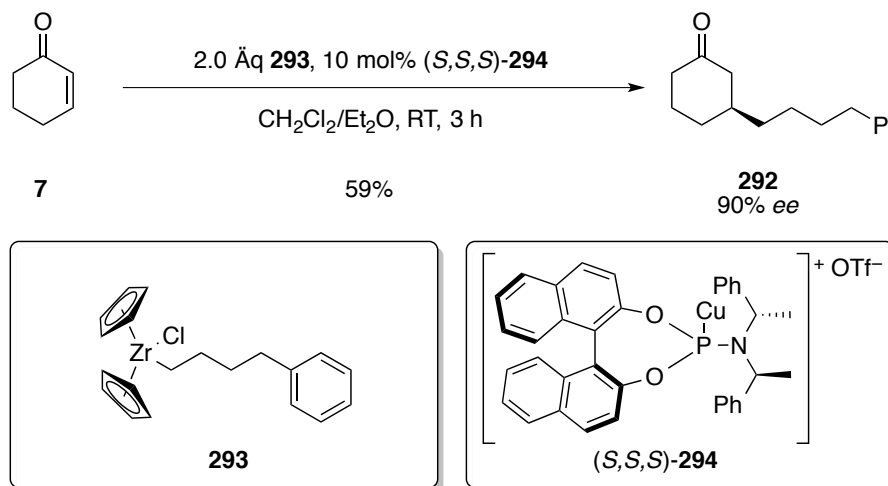
Die Umsetzung mit AlEt_3 führte zur fast vollständigen Zersetzung des Startmaterials, Hinweise auf anteilige Produktbildung haben sich nicht ergeben (Eintrag 2). Mit AlMe_3 fand hingegen eine sehr stereoselektive 1,4-Addition statt, wobei die Ausbeute nach der Hydrierung mit 28% deutlich einbrach (Eintrag 3). Dieses Ergebnis deckt sich sehr gut mit der Addition von AlMe_3 an Cyclohexenon durch ALEXAKIS *et al.* unter vergleichbaren Bedingungen, die durch Wahl geeigneter Liganden auch hier nach Optimierung eine sehr gute Ausbeute erzielen konnten.^[29]

Nur wenige Dialkylzink-Reagenzien sind kommerziell erhältlich. Eine Addition von Alkylzinkhalogeniden, die aus den entsprechenden Alkylhalogeniden darstellbar sind, würde

die Breite übertragbarer Nucleophile deutlich vergrößern. Zur Untersuchung der Reaktivität von diesen Reagenzien wurde eine Lösung von EtZnBr in Dimethylacetamid nach einer Vorschrift von HUO dargestellt,^[204] die bereits von CARRETERO *et al.* zur racemischen Cu-katalysierten 1,2-Addition an Aldimine eingesetzt wurde.^[205] Innerhalb einer auf 16 h verlängerten Reaktionszeit wurde **52** zwar vollständig umgesetzt, das Enamid **284** jedoch racemisch und in einer Ausbeute von nur etwa 30% gebildet (Eintrag 4).

Mit Dialkylzink-Verbindungen wurden bereits sehr gute Ergebnisse erzielt, während Organozinkhalogenide zur racemischen Produktbildung unter partieller Zersetzung des Startmaterials führten. Vor allem die Addition von Al-Organen bietet, nach der Optimierung der Reaktionsbedingungen mit geeigneten Liganden, zukünftig weiteres Potential zur Erweiterung der Breite übertragbarer Nucleophile.

Die 2012 durch FLETCHER *et al.* beschriebene asymmetrische Übertragung von Alkylzirkonocenen, die durch Hydrozirkonierung terminaler Alkene darstellbar sind, stellt eine effiziente Möglichkeit zur asymmetrischen Addition langkettiger und funktionalisierter Alkylreste an Cycloalkenone dar (Schema 128).^[121]

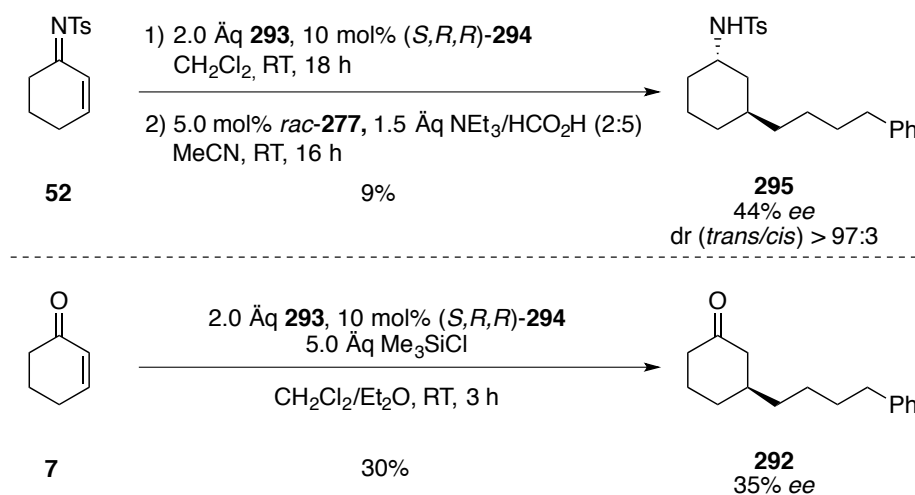


Schema 128: Cu-katalysierte Addition des Alkylzirkonocens **293** an Cyclohexenon durch FLETCHER *et al.*^[121]

Im Gegensatz zu der von FERGINGA berichteten Methode über Hydroborierung eines terminalen Alkens und Transmetallierung von zwei Äquivalenten des zu übertragenden Rests auf Zink,^[199] bietet diese Methode damit eine deutliche Steigerung der Effizienz. Die asymmetrische Übertragung langkettiger und funktionalisierter Alkyl-Nucleophile wurde

anhand der Addition des Alkylzirkonocens **293** an das *N*-Tosyl-Imin **52** in Anlehnung an die Bedingungen untersucht, die von FLETCHER *et al.* für die analoge Umsetzung von Cyclohexenon genutzt wurden.^[121] Im Unterschied zur dort vorgestellten Addition wurde zur Bildung des Komplexes **294** jedoch (*S,R,R*)-**22** genutzt, während FLETCHER *et al.* die Umsetzung in Gegenwart von (*S,S,S*)-**22** beschreiben. Nach den Ergebnissen von FERINGA *et al.* stellt letztgenannte Kombination jedoch den *mismatched case* dar.^[15] Spätere Arbeiten von FLETCHER *et al.* zur Addition von Alkylzirkonocenchloriden vergleichen beide Diastereomere der Liganden, wobei erwartungsgemäß mit dem aus (*S,R,R*)-**22** gebildeten Komplex ein höherer *ee* erzielt werden konnte.^[198]

Die Umsetzung von **52** mit dem vorgebildeten Komplex (*S,R,R*)-**294** führte innerhalb von 18 h bei RT zu einem unvollständigen und stagnierenden Umsatz von 43%, hierbei wurden etwa 20% des Enamids gebildet. Nach der Reduktion unter den Bedingungen der Noyori-Transferhydrierung wurde das Amid **295** in 9% Ausbeute mit 44% *ee* erhalten (Schema 129). Weitere Arbeiten zur Optimierung dieser Reaktion wurden daher nicht durchgeführt. In einem Kontrollexperiment wurde die Addition an Cyclohexenon (**7**) wiederholt und auch dort das Produkt **292** nur in 30% Ausbeute mit 35% *ee* isoliert. Dies weicht deutlich von den von FLETCHER *et al.* für diese Reaktion angegebenen 59% Ausbeute mit 90% *ee* nach unten ab, obwohl durch die Verwendung von (*S,R,R*)-**294** anstelle von (*S,S,S*)-**294** ein positiver Einfluss auf den *ee* zu erwarten gewesen wäre.

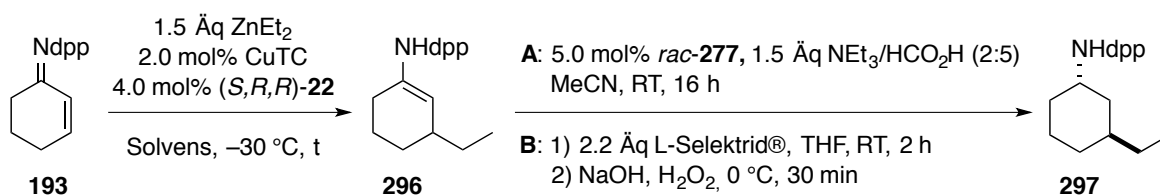


Schema 129: Cu-katalysierte Addition des Alkylzirkonocens **293** an das Imin **52** sowie Cyclohexenon (**7**) unter Verwendung des vorgebildeten Komplexes (*S,R,R*)-**294** als Katalysator.

Eine mögliche Ursache hierfür ist die Anwesenheit von Cu(II)-Spuren oder partieller Hydrolyse des extrem empfindlichen (CuOTf)-C₆H₆-Komplexes, aus dem der eingesetzte Komplex (*S,R,R*)-**294** vorgebildet wurde. FLETCHER *et al.* beschreiben in ihrer Untersuchung ebenfalls, dass die erreichte Enantioselektivität dramatisch vom Anion im Cu-Komplex abhängt und dadurch in der Optimierung der Reaktion zwischen 0 und 80% *ee* schwankende Enantiomerenüberschüsse erhalten wurden. Der Einfluss auf die erhaltene Ausbeute wurde nicht berichtet. Eine detaillierte Untersuchung dieser Reaktion könnte daher zu verbesserten Ergebnissen führen.

Die Cu-katalysierte Addition von ZnEt₂ sollte auch für die *N*-Phosphinoyl-Imine untersucht werden. Als Modellsubstrat zur Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde das Imin **193** gewählt. Die *N*-Phosphinoyl-Funktion dieses Substrats wirkt im Vergleich zur *N*-Tosyl-Funktion weniger aktivierend, was eine niedrigere Reaktivität und daher längere nötige Reaktionszeit erwarten lässt. Tatsächlich wurde die Beobachtung gemacht, dass die Umsetzung zu **296** erst nach 18 h vollständig war und dabei **296** mit hoher Chemoselektivität als einziges Produkt gebildet wurde. Der Versuch der Hydrierung des Enamids unter den Bedingungen der Noyori-Transferhydrierung mit *rac*-**277** führte dann jedoch zur vollständigen Zersetzung und es konnten keine charakterisierbaren Komponenten isoliert werden (Tabelle 26, Eintrag 1).

Tabelle 26: Untersuchungen zur Addition an das *N*-Phosphinoyl-Imin **193** mit nachfolgender Reduktion.



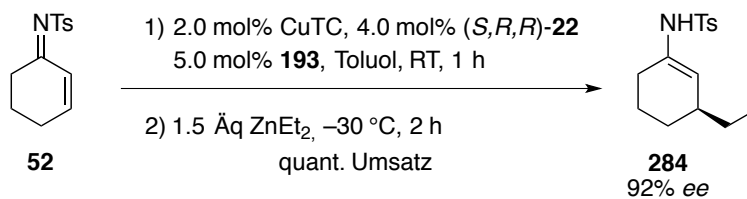
Eintrag	t	Solvens	Methode	Ausbeute (%)	dr ^a (<i>trans/cis</i>)	ee ^b (%)
1	18 h	Toluol	A	0	–	–
2	20 h	Toluol	B	62	> 97:3	0
3	20 h	Et ₂ O	B	66	> 97:3	0
4 ^c	1 h	Toluol	–	0	–	–

a: Aus dem Rohprodukt per ¹H NMR bestimmt. b: Per GC bestimmt.

c: Reaktion ohne CuTC und Ligand (*S,R,R*)-**22**.

HUTCHINS *et al.* konnten mehrere von Cyclohexanon abgeleitete *N*-Phosphinoyl-Imine unabhängig vom Substitutionsmuster mit L-Selektrid® diastereoselektiv und in guten Ausbeuten von 57-73% in die entsprechenden *trans*-konfigurierten Amide umsetzen.^[197] Analog dazu gelang auch die Reduktion des Enamids **296** mit L-Selektrid® in einer Ausbeute von 62% mit einem sehr guten dr (*trans/cis*) > 97:3 (Eintrag 2). Die vorangehende Cu-katalysierte Addition von ZnEt₂ verlief dabei jedoch racemisch. Ein Wechsel des Lösungsmittels der Addition von Toluol auf Et₂O als koordinierendes Solvens führte ebenfalls nur zur racemischen Addition, wobei **297** in nahezu identisch guter Ausbeute erhalten wurde (Eintrag 3). Um eine erhöhte Hintergrundreaktivität als Ursache der racemischen Addition auszuschließen, wurde die Addition von ZnEt₂ ohne Zusatz von CuTC und (*S,R,R*)-**22** durchgeführt und nach 1 h teilaufgearbeitet, unter diesen Bedingungen fand nur ein sehr geringer Umsatz von etwa 10% ohne Produktbildung statt (Eintrag 4). Anschließend konnte die Reaktion jedoch durch Zusatz von 2 mol% CuTC innerhalb von 1.5 h zu einem Umsatz von etwa 40% unter Bildung von 19% des mutmaßlichen 1,4-Additionsprodukt **296**, vorliegend in der Imin-Form, geführt werden.

Dies legt die Vermutung nahe, dass die Phosphinoyl-Funktion an den katalytisch aktiven Komplex koordiniert und dabei die Geometrie oder Konstitution des Komplexes so ändert, dass keine stereoselektive Addition stattfinden kann. Eine intermolekulare Verdrängung des chiralen Liganden sollte sich durch ein Konkurrenzexperiment nachweisen lassen. Dazu wurde das *N*-Tosyl-Imin **52** zusammen mit 2.0 mol% CuTC und 4.0 mol% des Liganden (*S,R,R*)-**22** sowie einem leichten Überschuss von 5.0 mol% des *N*-Phosphinoyl-Imins **193** vorgelegt und der katalytisch aktive Komplex über 1 h vor Start der Additionsreaktion bei RT vorgebildet. So sollte geprüft werden, ob die Anwesenheit des *N*-Phosphinoyl-Imins **193** die Bildung eines chiralen Komplexes aus CuTC und (*S,R,R*)-**22** inhibiert oder ob **193** anderweitig als Ligand in die Addition in einer Weise eingreift, die eine stereoselektive Reaktion verhindert. Die Umsetzung bei -30 °C führte innerhalb der Reaktionszeit von 2 h zu vollständigem Umsatz unter chemoselektiver Bildung des Enamids **284** mit einem leicht auf 92% verringerten *ee* (Schema 130).

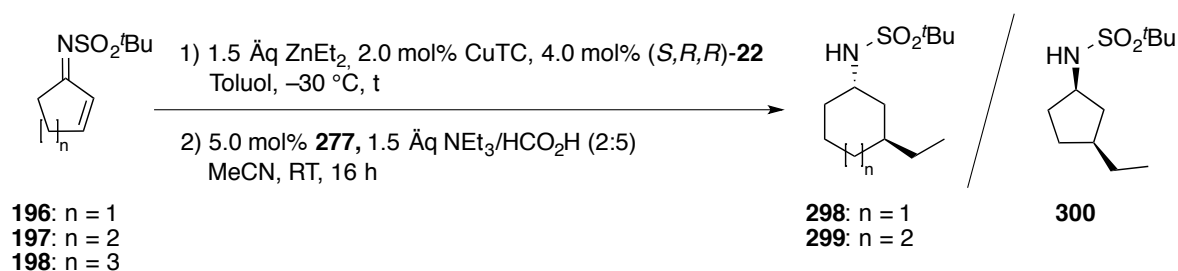


Schema 130: Untersuchung einer möglichen Konkurrenz zwischen dem Liganden (*S,R,R*)-**22** und dem Imin **193** in der Addition von ZnEt₂ an das *N*-Tosyl-Imin **52**.

Dies ist zwar ein Hinweis, jedoch kein hinreichender Beleg für eine Koordinierung des Cu-Komplexes durch **193** oder eine Inhibierung in dessen Bildung. Da sich *N*-Phosphinoyl-Imine in der Cu/Phosphoramidit-katalysierten Addition von ZnEt₂ als ungeeignet erwiesen haben, wurden weitere Untersuchungen zur Substratbreite mit Substraten aus der Klasse der *N*-Sulfonyl-Imine durchgeführt.

Mit den im Rahmen der Dissertation erstmals synthetisierten *N*-*tert*-Butylsulfonyl-Iminen (*N*-Busyl-Imine) konnte ein Zugang zu unsubstituierten fünf- bis siebengliedrigen cyclischen *N*-Sulfonyl-Iminen geschaffen werden (*vide supra*). Die *N*-Busyl-Funktion sollte eine der *N*-Tosyl-Funktion ähnlich hohe Aktivierung des Imins bewirken, was per se daher auch eine ähnlich hohe Reaktivität erwarten lässt. Der *tert*-Butyl-Rest weist dabei jedoch einen höheren sterischen Anspruch auf als ein *para*-Tolyl-Rest, was gerade im Hinblick auf die zuvor diskutierte Koordinierung und Aktivierung des katalytisch aktiven Komplexes durch die *N*-Sulfonyl-Funktion eine geringere Reaktivität bedeuten könnte.

Als Modellsubstrat wurde zunächst die Cu-katalysierte Umsetzung des von Cyclohexanon abgeleiteten *N*-Busyl-Imins **197** mit ZnEt₂ untersucht. Die Reaktion verlief hierbei deutlich langsamer als am analogen *N*-Tosyl-Imin **52**, nach 20 h wurde schließlich vollständiger Umsatz erreicht und nach der Aufarbeitung das Produkt ausschließlich in der Enamid-Form erhalten. Die Umsetzung verlief dabei zudem mit geringerer Chemoselektivität als am *N*-Tosyl-Imin **52** und führte zur Bildung eines leicht verunreinigten Rohprodukts nach dem Additionsschritt. Nach der Hydrierung unter den Bedingungen der Noyori-Transferhydrierung wurde das Amid **298** in guten 60% Ausbeute mit 95% *ee* isoliert, wobei auch hier diastereoselektiv das *trans*-Isomer gebildet wurde (Tabelle 27, Eintrag 1). Die angepassten Reaktionsbedingungen konnten auch auf die Umsetzung des siebengliedrigen *N*-Busyl-Imins **198** übertragen werden, nach der Hydrierung wurde **299** in 66% Ausbeute mit ebenfalls sehr guter Enantiomeren- und Diastereomerenreinheit erhalten (Eintrag 2).

Tabelle 27: Untersuchte Additionen an *N*-Busyl-Imine.


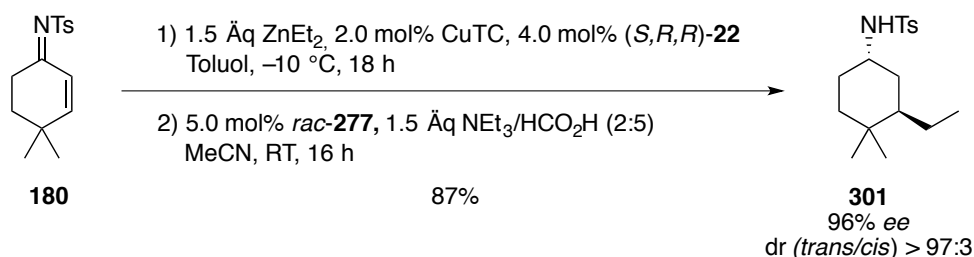
Eintrag	Substrat	t (h)	277	Ausbeute (%)	dr ^a (<i>trans/cis</i>)	ee ^b (%)
1	197	20	<i>rac</i> - 277	60	> 97:3	95
2	198	16	<i>rac</i> - 277	66	96:4	~92
3	196	24	<i>rac</i> - 277	52	23:77	64
4	196	20	(<i>S,S</i>)- 277	72	23:77	69

a: Aus dem ^1H NMR des Rohprodukts bestimmt. b: Per GC bestimmt.

Die Umsetzung des von Cyclopentenon (**46**) abgeleiteten *N*-Busyl-Imins **196** führte unter diesen Reaktionsbedingungen in einer niedrigeren Ausbeute von 52% mit überwiegender *cis*-Selektivität zur Bildung von **300** mit ebenfalls deutlich geringeren 64% *ee* (Eintrag 3). Gegenüber den maximal 10% *ee*, die mit dem Liganden (*S,R,R*)-**22** in der ZnEt_2 -Addition an Cyclopentenon (**46**) an sich möglich sind, stellt dieses Ergebnis jedoch einen signifikanten Fortschritt dar und zeigt die höhere Stereoinduktion an *N*-Sulfonyl-Iminen im Vergleich zu Cycloalkanenonen.^[199] Die Addition an **196** konnte durch die Verwendung des enantiomerenreinen Katalysators (*S,S*)- $\text{RuCl}(p\text{-cymol})[\text{Ts-DPEN}]$ in der Hydrierung durch eine doppelte Stereodifferenzierung weiter verbessert werden. Bei einem unveränderten dr (*trans/cis*) = 23:77 wurde **300** in einer deutlich auf 72% erhöhten Ausbeute und mit einem auf 69% leicht erhöhten *ee* erhalten (Eintrag 4).

Die Auswirkung einzelner Substitutionsmuster am cyclischen Rückgrat der *N*-Sulfonyl-Imine wurde anhand der Umsetzung unterschiedlich substituierter *N*-Tosyl-Imine mit ZnEt_2 untersucht. Dabei wurde zunächst der Einfluss sterischer Wechselwirkungen anhand der Imine **180** und **186** untersucht, deren α -Position zur C,C-Doppelbindung zweifach substituiert ist. Von Untersuchungen an dem zu **180** analogen Cycloalkanenon, 4,4-Dimethylcyclohexenon, ist bekannt, dass die sterische Hinderung durch die Substituenten dabei zu einer stark verringerten Reaktivität führt. Gute Ergebnisse konnten zuvor an **180** in Gegenwart des Phosphoramidit-Liganden (*S,R,R*)-**22** nur mit AlEt_3 (88% Ausbeute, >98% *ee*),^[29] mit ZnEt_2

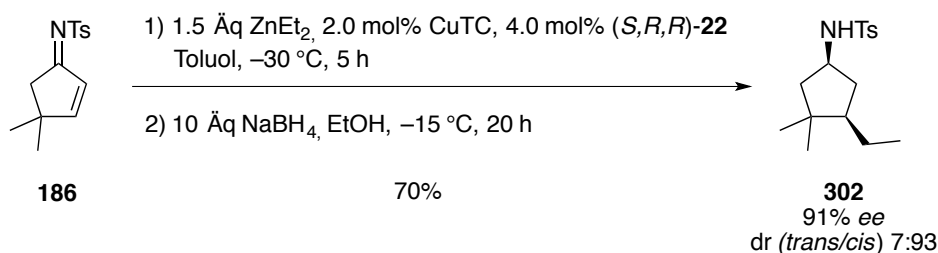
in Gegenwart eines chiralen NHC-Liganden (84% Ausbeute, 99% *ee*)^[206] oder eines Phosphin-Sulfonamid-Liganden (90% Ausbeute, 97% *ee*)^[207] erzielt werden. Auch asymmetrische Umsetzungen des zum Imin **186** analogen 4,4-Dimethylcyclopentenon mit ZnEt_2 sind nur mit modifizierten Phosphin-Liganden möglich, wobei entweder erhöhte Katalysatorbeladungen eingesetzt werden oder der erhaltene *ee* im Vergleich zur Addition an 4,4-Dimethylcyclohexenon mit 84% deutlich niedriger liegt.^[207]



Schema 131: Umsetzung des Imins **180** mit ZnEt_2 , nachfolgende Reduktion zum Amid **301**.

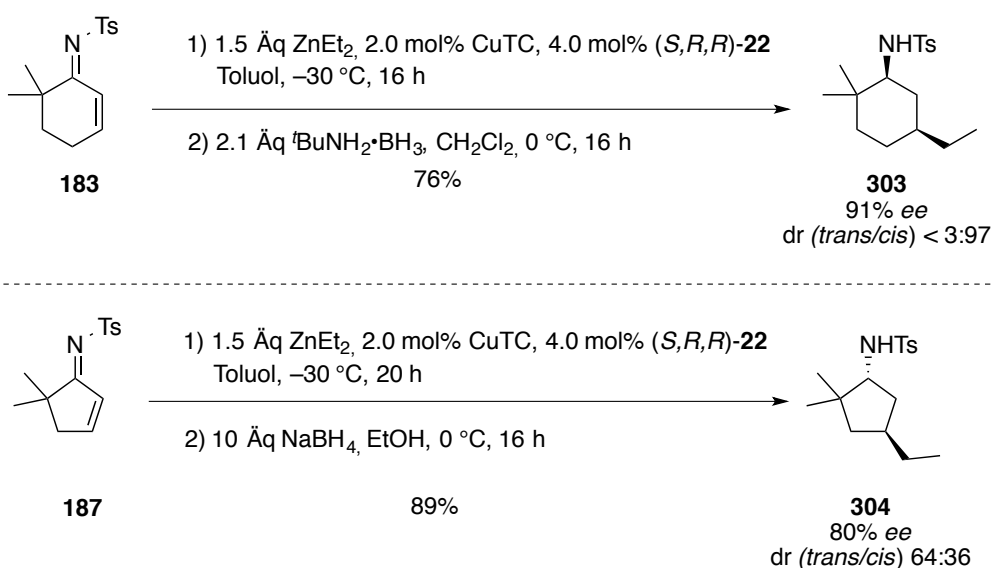
Bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ war die Cu-katalysierte Reaktion des Imins **180** mit ZnEt_2 kinetisch vollständig gehemmt und **180** wurde als einzige Komponente reisoliert. Erst bei einer auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ erhöhten Temperatur wurde nach 18 h Reaktionszeit vollständiger Umsatz zum Enamid erreicht; nach der diastereoselektiven Hydrierung mit $\text{RuCl}(p\text{-cymol})[\text{rac-TsDPEN}]$ (*rac*-**277**) wurde das Amid **301** in 87% Ausbeute mit sehr guten 96% *ee* erhalten (Schema 131).

Das fünfgliedrige Derivat **186** zeigte hingegen eine im Vergleich zu **180** erhöhte Reaktivität und konnte bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ und einer Reaktionszeit von 5 h vollständig umgesetzt werden, wobei nach der Aufarbeitung ausschließlich die Iminform des Additionsprodukts erhalten wurde. Dies entspricht in Betracht der aus Arbeiten von BROWN *et al.* für Cyclopentyl-Systeme günstigeren exocyclischen Doppelbindung der Erwartung.^[208] Die Reduktion wurde in Anlehnung an Reaktionsbedingungen von HIRNER durchgeführt, der das analoge Additionsprodukt einer 1,4-Addition von AlMe_3 mit NaBH_4 diastereoselektiv zum *cis*-Produkt reduzieren konnte.^[42] Unter angepassten Reaktionsbedingungen wurde **302** so weitgehend *cis*-selektiv mit einem dr (*trans/cis*) von 7:93 und in einer guten Ausbeute von 70% gebildet (Schema 132). Der im Vergleich zum unsubstituierten fünfgliedrigen *N*-Busyl-Amid **300** deutlich höhere *ee* von 91% ist zudem ein Hinweis darauf, dass entweder das Substitutionsmuster an **186** die Komplexgeometrie während der Übertragung der Ethylgruppe positiv beeinflusst, oder die *N*-Tosyl-Funktion der *N*-Busyl-Funktion in der asymmetrischen Addition per se überlegen ist.

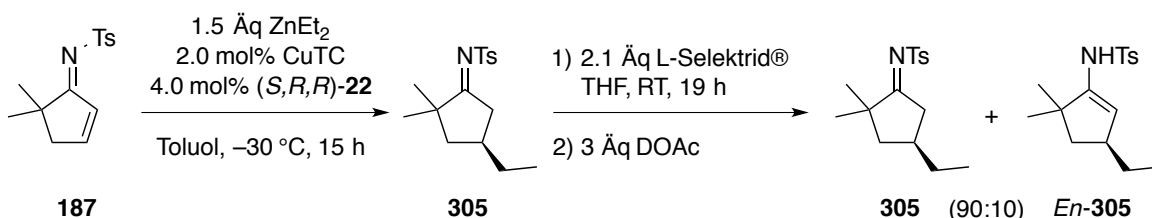

 Schema 132: Umsetzung des Imins **186** mit ZnEt_2 , nachfolgende *cis*-selektive Reduktion mit NaBH_4 .

Im Gegensatz zu den zuvor untersuchten Substraten liegen die in α' -Position zur C,N-Doppelbindung substituierten *N*-Tosyl-Imine **183** und **187** vollständig als (*E*)-Isomer vor, bei denen also die Tosyl-Funktion auf die Seite der C,C-Doppelbindung ausgerichtet ist. Wenn die Bildung des Komplexes mit dem Substrat zur Übertragung von ZnEt_2 nur möglich wäre, wenn die Tosyl-Funktion von der C,C-Doppelbindung weggedreht vorliegt, sollte die Addition hier nicht oder nur über das in Lösung möglicherweise in äußerst geringen Mengen vorhandene (*Z*)-Isomer möglich sein. Die Diskussion der möglichen Abhängigkeit der Reaktivität von der Konformation des Isomers (*vide supra*) deutete jedoch bereits darauf hin, dass das (*E*)-Isomer der Imine **183** und **187** eine Umsetzung ermöglichen sollte.

PRIEM konnte in seiner im Rahmen der vorliegenden Dissertation angefertigten Bachelorarbeit zeigen, dass die Umsetzung von **183** möglich ist, jedoch eine längere Reaktionszeit bedingt und das Produkt mit 91% *ee* eine etwas geringere Enantiomerenreinheit aufweist (Schema 133).


 Schema 133: Untersuchung der Reaktivität der nur als (*E*)-Isomere vorliegenden Imine **183** und **187** (Umsetzung von **183** durch PRIEM).^[196]

Vergleichend dazu wurde eigenhändig die Reaktivität des fünfgliedrigen *N*-Tosyl-Imins **187** untersucht. An diesem Substrat war die Reaktion ebenfalls erst nach einer Reaktionszeit von 20 h abgeschlossen. Da GEBHARDT in der Reduktion eines 3-Phenyl-substituierten Derivats von **305** bereits die fehlende Reaktivität des Katalysators *rac*-**277** in der Hydrierung beobachtete, wurde die Reduktion zu **304** mit NaBH₄ durchgeführt, sie gelang in sehr guten 89% Ausbeute über beide Transformationsschritte, wobei das Produkt als Diastereomeren-gemisch mit 80% *ee* (*trans*-**304**) und 78% *ee* (*cis*-**304**) isoliert werden konnte (Schema 133). Der Versuch, durch Reduktion mit L-Selektrid® eine höhere Diastereoselektivität in der Bildung von **304** zu erreichen, führte nach Aufarbeitung einer Teilmenge zur Reisolierung des nach der 1,4-Addition erhaltenen Imins in einem 90:10 Gemisch aus **305** und dem entsprechenden Enamid *En*-**305**. Die erhaltene Enamid-Form deutet auf eine Deprotonierung während der Reaktion hin. Daher wurde eine weitere Teilmenge mit DOAc versetzt und direkt eingengt. Das Rohprodukt wurde ebenfalls als 90:10 Gemisch aus Imin- und Enamid-Form erhalten, massenspektrometrisch konnte eine deutliche Anreicherung des [M+1]-Peaks nachgewiesen werden, was den partiellen Einbau von Deuterium zeigt und ein Indiz für eine Deprotonierung von **305** mit L-Selektrid® ist (Schema 134). Da anzunehmen war, dass andere basische Hydrid-Überträger zu ähnlichen Ergebnissen führen, wurde keine weitere Verbesserung der Diastereoselektivität in der Reduktion von **305** mehr angestrebt.

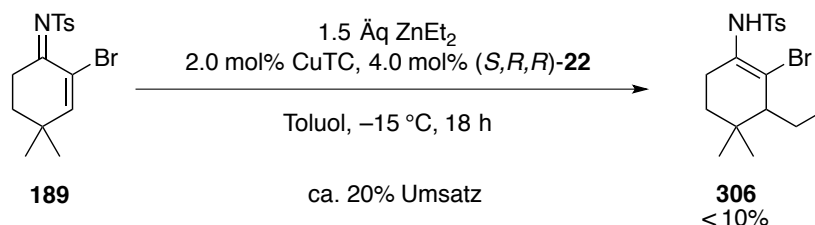


Schema 134: Versuch der Reduktion von **305** mit L-Selektrid®, partieller Deuteriumeinbau nach Aufarbeitung mit-DOAc.

Die guten aus der Umsetzung der Imine **183** und **187** erhaltenen Ergebnisse stützen die Vermutung, dass die Addition über das Isomer verläuft, bei dem die *N*-Tosyl-Funktion auf die Seite der C,C-Doppelbindung ausgerichtet ist.

Als gegenläufiges Experiment wurde zudem die Umsetzung des Imins **189** untersucht. Dieses liegt ausschließlich als (*E*)-Isomer vor, da der sterische Anspruch des Brom-Substituenten an C-2 eine Isomerisierung verhindert. Die Umsetzung wurde in Anlehnung an die Umsetzung

des Imins **180** bei einer auf $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhöhten Temperatur durchgeführt, da durch die Disubstitution an C-4 eine niedrigere Reaktivität zu erwarten war (Schema 135).



Schema 135: Versuchte Addition an das Imin **189**, Untersuchung des Einflusses der (*E/Z*)-Isomere auf das Reaktionsverhalten.

Nach 18 h Reaktionszeit war nur ein geringer Anteil des Imins umgesetzt, ein Großteil des Startmaterials konnte verunreinigt reisoliert werden. Aus dem ^1H NMR des Rohprodukts ergaben sich dabei Hinweise auf die Bildung von sehr geringen Mengen eines 1,4-Additionsprodukts in der Enamid-Form.

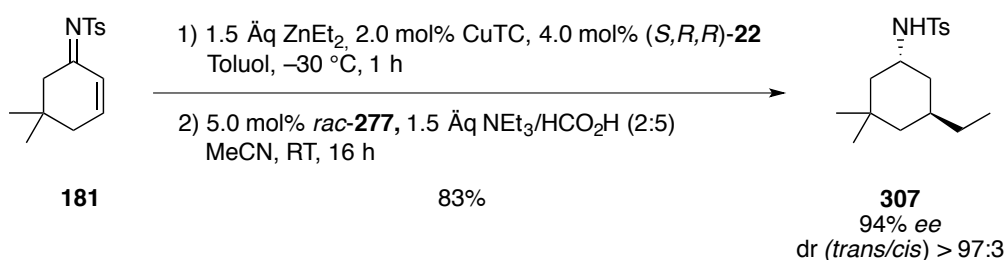
Verglichen mit der Addition an das 4,4-Dimethyl-substituierte Imin **180**, und in Anbetracht der laut LI und ALEXAKIS nur geringfügig niedrigeren Reaktivität 2-Halo-substituierter Enone im Vergleich zu Cyclohexenon,^[209] stützt das erhaltene Ergebnis damit die These, dass die Reaktivität von *N*-Sulfonyl-Iminen in der Cu-katalysierten Addition von ZnEt_2 maßgeblich von der Konfiguration des Imins abhängig ist.

Asymmetrische Cu-katalysierte Additionen an das zum *N*-Tosyl-Imin **181** analoge 5,5-Dimethylcyclohexenon sind wenig untersucht. Durch FERİNGA *et al.* wurde an dieses Cycloalkanon ein funktionalisiertes Zink-Organyl in Gegenwart des Liganden (*S,R,R*)-**22** addiert, das Produkt wurde dort, in Gegenwart von 2 mol% des katalytisch aktiven Cu-Komplexes, nach einer Reaktionsdauer von 18 h bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 57% Ausbeute erhalten und der *ee* nach einer weiteren Derivatisierung auf 84% bestimmt.^[210] Der im Vergleich zur Addition an Cyclohexenon (**7**) niedrigere *ee* wurde durch FERİNGA *et al.* dabei auf 1,3-diaxiale Wechselwirkungen zurückgeführt.^[199]

Das geringe Interesse an diesem Substitutionsmuster kann darauf zurückgeführt werden, dass Cu-katalysierte Additionen an 5-mono-substituierte Cyclohexenon-Derivate eine ausgeprägte Substratkontrolle aufweisen, durch die ausschließlich das *trans*-Produkt gebildet wird.^[211] Dieser Effekt ist so stark ausgeprägt, dass in Gegenwart eines chiralen Liganden eine kinetische Racematspaltung von racemischem 5-Methylcyclohexenon sogar dann mit sehr

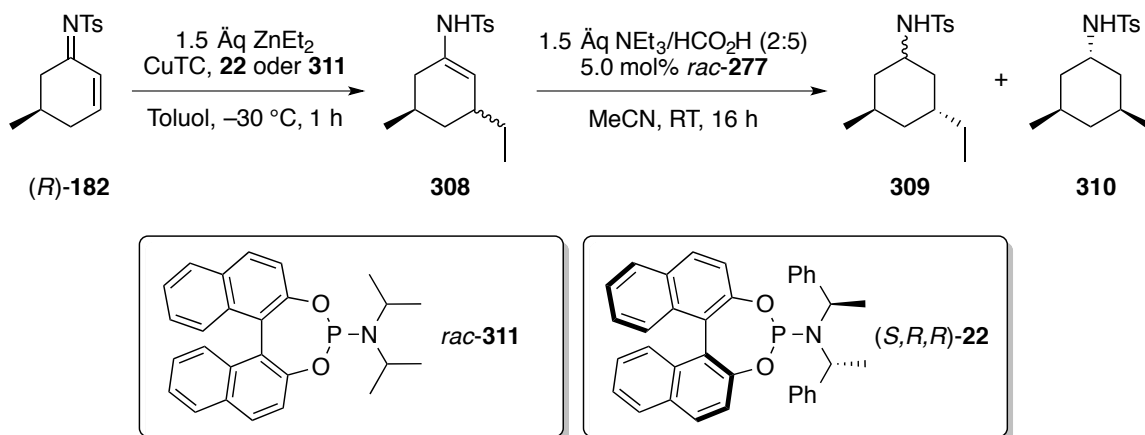
guter Selektivität durchgeführt werden konnte, wenn ZnEt_2 im hohen Überschuss eingesetzt wurde.

Das von 5,5-Dimethylcyclohexenon abgeleitete *N*-Tosyl-Imin **181** konnte PRIEM in seiner im Rahmen der vorliegenden Dissertation angefertigten Bachelorarbeit ohne erkennbare Einbußen der Reaktivität in der Cu-katalysierten Addition von ZnEt_2 umsetzen und nach Reduktion das Amid **307** in einer Ausbeute von 83% mit sehr guten 94% *ee* isolieren (Schema 136).^[196]



Schema 136: Umsetzung des 5,5-disubstituierten Imins **181** mit ZnEt_2 durch PRIEM.^[196]

Das erhaltene Ergebnis deutet darauf hin, dass es bei der Umsetzung zu keiner wesentlichen sterischen Hinderung der Cu-katalysierten Addition durch die Methylsubstituenten, wie sie für das entsprechende Enon beschrieben wurde. Eine Änderung der Komplexgeometrie bei der Übertragung des Ethylrests auf **181**, im Vergleich zum entsprechenden Enon, lässt zudem eine Übersteuerung der Substratkontrolle an 5-mono-substituierte *N*-Tosyl-Imine möglich erscheinen. Um dies zu untersuchen, wurde das (*5R*)-Methyl-substituierte Imin (*R*)-**182** mit ZnEt_2 in Gegenwart des Cu/Phosphoramidit-Komplexes umgesetzt. In der eingesetzten Kombination aus enantiomerenreinem (*R*)-**182** als Substrat und enantiomerenreinem (*S,R,R*)-**22** als Ligand wirken Substrat- und Katalysatorkontrolle entgegengesetzt: unter Substratkontrolle verläuft die Addition *trans*-selektiv, eine ausschließlich Katalysator-kontrollierte Reaktion würde zum *cis*-Produkt führen.

Tabelle 28: Übersteuerung der Substratkontrolle an (*R*)-**182**, Bildung des *cis*-Produkts.


Eintrag	CuTC (mol%)	Ligand (mol%)	dr ^a (<i>trans/cis</i>)	Ausbeute (%)	
				309	310
1	2.0	<i>rac</i> - 311 (4.0)	> 97:3	96	0
2	2.0	(<i>S,R,R</i>)- 22 (4.0)	48:52	35	36
3	10	(<i>S,R,R</i>)- 22 (12)	64:36	49	23
4	10	(<i>S,R,R</i>)- 22 (20)	n.b.	50	24
5	0.02	(<i>S,R,R</i>)- 22 (0.04)	65:35 ^b	38	20

a: Aus dem ¹H NMR des Rohprodukts bestimmt. b: 74% Umsatz, 21% des hydrierten Startmaterials wurden nach der Hydrierung reisoliert.

Die Substratkontrolle von (*R*)-**182** entspricht der des analogen 5-Methylcyclohexenons und führt ausschließlich zur Bildung des *trans*-Isomers. Dies konnte durch die Umsetzung von (*R*)-**182** in Gegenwart von CuTC und dem racemischen Liganden **311** demonstriert werden, die nach Hydrierung ausschließlich zu **309** führte (Tabelle 28, Eintrag 1).

In Gegenwart von 2.0 mol% des chiralen Cu-Komplexes führte die Reaktion dann hingegen innerhalb von 1 h bei vollständigem Umsatz zur chemoselektiven Bildung des Enamids **308** mit einem dr (*trans/cis*) = 48:52 (Eintrag 2). Dieses Verhältnis spiegelt eine etwa gleich starke Katalysator- und Substratkontrolle wider und konnte durch eine höhere Katalysatorbeladung nicht verbessert werden; diese hatte den gegenteiligen Effekt und führte zur verstärkten Bildung des *trans*-Isomers (Eintrag 3). Um auszuschließen, dass die höhere *trans*-Selektivität auf eine unvollständige Bildung des chiralen Cu-Komplexes zurückzuführen war, wurde die Umsetzung mit 10 mol% CuTC und 20 mol% des chiralen Liganden (*S,R,R*)-**22** wiederholt (Eintrag 4). Das zuvor erhaltene Ergebnis konnte dabei nahezu exakt reproduziert werden,

was eine unvollständige Bildung des chiralen Cu-Komplexes unwahrscheinlich erscheinen lässt.

Um die Auswirkung einer stark reduzierten Katalysatorbeladung auf die Stereoselektivität zu untersuchen, wurde die Reaktion mit 1/100 der in den Einträgen 1 und 2 genutzten Katalysatorbeladung, entsprechend 0.02 mol% des chiralen Komplexes, durchgeführt. Dennoch wurde eine anteilige Übersteuerung des Stereozentrums an C-5 des Substrats erreicht, die dem Ergebnis mit 10% des chiralen Komplexes entspricht (vgl. Eintrag 3). Die Reaktion erreichte dabei innerhalb von 1 h jedoch nur einen unvollständigen Umsatz von 74%, nach der Hydrierung wurde neben beiden Diastereomeren des Additionsprodukts daher auch **290** als Hydrierungsprodukt von **182** in 21% Ausbeute isoliert.

Ein innerhalb bestimmter Grenzen nicht-linearer Effekt der Katalysatorbeladung auf die Stereoselektivität stellt eine Ausnahme dar, ist für einzelne Reaktionen aber beschrieben und wird von EVANS *et al.* über ein mathematisches Modell begründet.^[212] Die Autoren vermuten im diskutierten Fall, dass die Reaktion über zwei Komplexe verlaufen kann: einen 1:1 Komplex aus Edukt und Katalysator, der zu einer wenig enantioselektiven Produktbildung führt, sowie einen 1:1:1 Komplex aus Edukt, Produkt und Katalysator, der die Reaktion hoch enantioselektiv katalysiert. Bei niedriger Katalysatorbeladung ist die Ausbildung des 1:1:1 Komplexes wahrscheinlicher, so dass das Produkt mit höherem *ee* erhalten wird. Höhere Katalysatorbeladungen führen statistisch gesehen bevorzugt zur Bildung des weniger selektiven 1:1 Komplexes und somit zur weniger stereoselektiven Produktbildung.

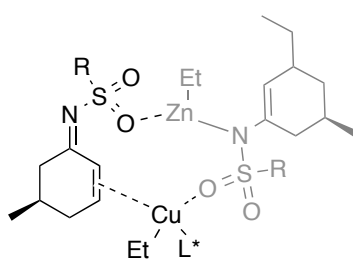


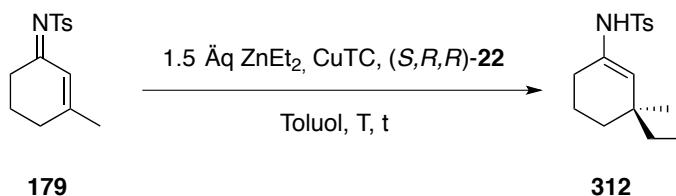
Abbildung 9: Mögliche Beteiligung des Zn-Aza-Enolats (grau dargestellt) in der stereoselektiven Übertragung des Nucleophils aus dem Cu-Komplex heraus .

Im Hinblick auf die bereits diskutierte Aktivierung des Katalysatorsystems durch sekundäre Sulfonamide ist die Ausbildung eines ähnlichen Komplexes aus Imin, Zn-Aza-Enolat und Katalysator auch im vorliegenden Beispiel, der Umsetzung von (*R*)-**182** mit ZnEt_2 , eine nahe liegende Vermutung (Abbildung 9).

Die untersuchte Umsetzung stellt das erste Beispiel einer Umsetzung eines 5-Alkyl-substituierten Cyclohexenon-Derivats auf dem Gebiet der Cu-katalysierten 1,4-Additionsreaktionen dar, bei dem die Übersteuerung der Substratkontrolle erfolgreich demonstriert werden konnte. Auch wenn durch den nach wie vor vorhandenen Einfluss der Substratkontrolle nur ein etwa 1:1 Gemisch beider Diastereomere aus der Addition erhalten wurde, sind wesentliche Unterschiede im Reaktionsverhalten im Vergleich zu Cycloalkanonen zu erkennen, die Folgeuntersuchungen zum genauen mechanistischen Verlauf dieser Reaktion interessant erscheinen lassen.

Die Reaktivität von Cu/Phosphoramidit-Komplexen ist zu gering, um damit die stereoselektive Addition von ZnEt_2 an β,β -disubstituierte Cycloalkanone zu ermöglichen (*vide supra*). Durch die außergewöhnlich hohe Reaktivität dieses Katalysatorsystems in der Addition von ZnEt_2 an die untersuchten *N*-Sulfonyl-Imine wurde jedoch die Frage aufgeworfen, ob diese Limitierung auch für die Addition an β,β -disubstituierte *N*-Tosyl-Imine besteht.

Tabelle 29: Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Addition an das β,β -disubstituierte Imin **179**.

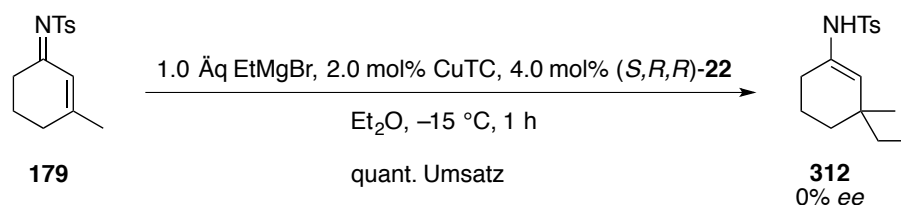


Eintrag	CuTC/22 (mol%)	T (°C)	t (h)	Ausbeute ^a (%)	<i>ee</i> ^b (%)
1 ^c	2.0/4.0	−30	115	38	89
2 ^c	2.0/4.0	−20	24	16	90
3 ^c	2.0/4.0	0	24	38	77
4	10/10	−15	24	81	n.b.
5	10/12	−15	20	n.b.	86
6 ^d	2.0/4.0	−15	24	34	81

a: Ausbeute per NMR bestimmt. b: Nach Hydrolyse zum Keton per GC bestimmt. c: Reaktion von HERRITSCH durchgeführt.^[195] d: Reaktion mit 7.5 Äq ZnEt_2 .

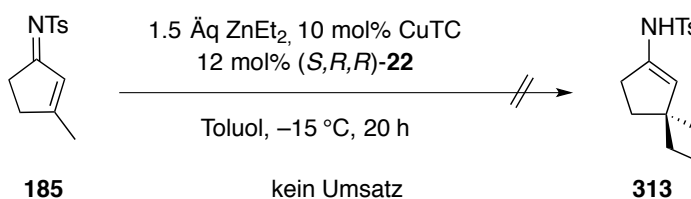
HERRITSCH konnte in seiner im Kontext der vorliegenden Dissertation angefertigten Bachelorarbeit zeigen, dass die Umsetzung von **179** mit ZnEt_2 in Gegenwart von 2.0 mol%

des Cu-Komplexes bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ deutlich langsamer als die analoge Reaktion an **52** verläuft. Eine Temperaturerhöhung auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ war ohne Einbußen der Enantioselektivität von 89-90% möglich, während die Reaktionsführung bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu einem signifikant schlechteren *ee* von 77% führte (Tabelle 29, Einträge 1-3).^[195] In den eigenen Arbeiten wurde daher mit einer erhöhten Katalysatorbeladung gearbeitet, was zu einer deutlichen Steigerung der Ausbeute führte, ohne dass der erhaltene *ee* signifikant sank (Einträge 4,5). Ein größerer Überschuss an ZnEt_2 führte hingegen zu keiner Steigerung der Ausbeute und zu einem niedrigeren *ee* (Eintrag 6).



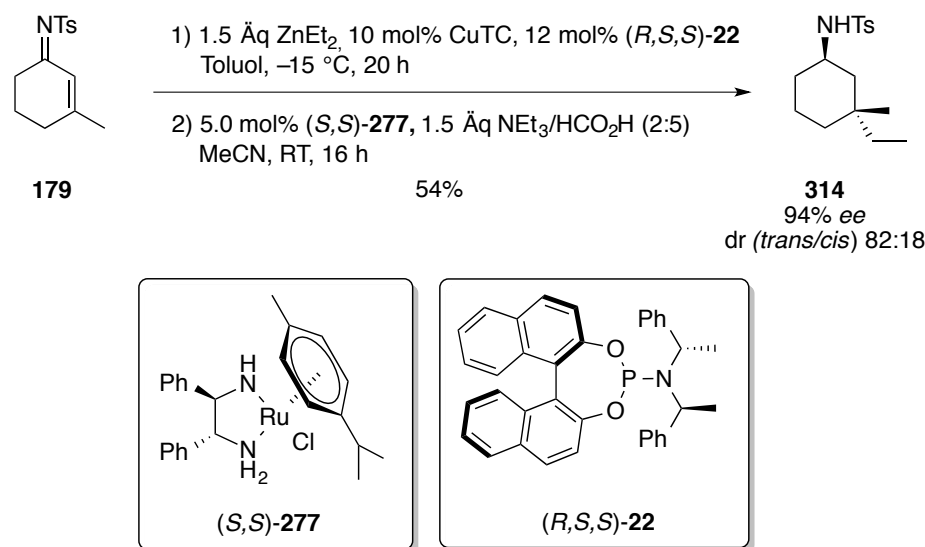
Schema 137: Cu-katalysierte Addition von EtMgBr an das β,β -disubstituierte Imin **179**.

Eine sehr schnelle Umsetzung des Ketimins **179** fand hingegen mit EtMgBr in Gegenwart des chiralen Cu-Komplexes statt (Schema 137). Die Addition verlief mit hoher Chemoselektivität unter ausschließlicher Bildung von **312**, jedoch racemisch. Daher wurden im Rahmen der vorliegenden Dissertation keine weiteren Arbeiten zur möglichen asymmetrischen Addition von Grignard-Verbindungen durchgeführt.



Schema 138: Versuchte Umsetzung des fünfgliedrigen β,β -disubstituierten Imins **185**.

Die optimierten Reaktionsbedingungen zur Addition von ZnEt_2 konnten im Anschluss nicht auf die Umsetzung des analogen fünfgliedrigen β,β -disubstituierten Imins **185** übertragen werden. Unter den zu Tabelle 29, Eintrag 5 identischen Reaktionsbedingungen fand keinerlei Bildung des gewünschten Additionsprodukts statt und das Startmaterial wurde, verunreinigt durch nicht charakterisierbare Nebenprodukte, zurückerhalten (Schema 138).

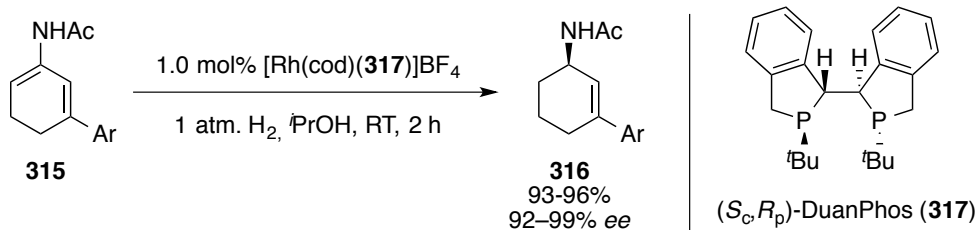


Schema 139: Aufbau eines quartären Stereozentrums durch die Addition von ZnEt_2 an **179**, nachfolgende Reduktion zum Amid **314**.

Die Hydrierung des unter den Reaktionsbedingungen aus Tabelle 29, Eintrag 5 dargestellten Enamids mit (*rac*)-**277** führte zur Bildung eines 42:58 (*trans/cis*) Gemisches beider Diastereomere. Eine diastereoselektive Hydrierung war in diesem Fall nicht über Substratkontrolle erreichbar, da die passiven Volumina der Ethyl- und Methyl-Gruppe an C-3 zu ähnlich sind. Für die Hydrierung erwies sich das (*S,S*)-Enantiomer von **277** jedoch als *matched case* für das in Gegenwart des (*R,S,S*)-Phosphoramidit-Liganden gebildete Enamid **312**. In der Hydrierung mit (*S,S*)-**277** wurde **314** mit einem dr (*trans/cis*) = 82:18 gebildet und konnte schließlich in 54% Ausbeute isoliert werden (Schema 139). Dies erforderte zunächst die Abtrennung des aus unvollständigem Umsatz in der 1,4-Addition resultierenden Allylamids **318** (*vide infra*), das mit Brom derivatisiert wurde. Anschließend wurde **314** durch wiederholte Chromatographie an Silica aufgereinigt. In der Hydrierung führte eine doppelte Stereodifferenzierung dabei zu einer Anreicherung des Hauptenantomers im *trans*-Diastereomer auf 94% ee, während das *cis*-Diastereomer mit nur 19% ee gebildet wurde.

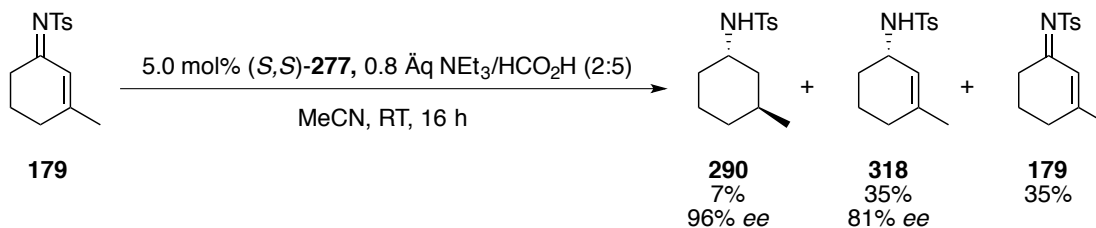
Anhand des Substrats **179** konnte auch die Enantioselektivität der Hydrierung der C,N-Doppelbindung mit (*S,S*)-**277** geprüft werden. Eine selektive Reduktion der C,N-Doppelbindung des α,β -ungesättigten *N*-Tosyl-Imins würde zu synthetisch interessanten enantiomerenreinen cyclischen Allylaminen führen, die dann unter anderem einstufig zu substituierten α -Aminodicarbonsäuren umsetzbar wären. Asymmetrische Rh- oder Ru-katalysierte Hydrierungen von aktivierten Iminen, auch *N*-Sulfonyl-Iminen, sind Gegenstand

intensiver Forschung.^[213] Das erste Beispiel einer asymmetrischen Hydrierung eines von 3-Arylcycloalkenonen abgeleiteten Enamids wurde jedoch erst 2014 von ZHANG *et al.* beschrieben (Schema 140).^[214]



Schema 140: Erstes Beispiel der asymmetrischen Hydrierung eines von Cycloalkenonen abgeleiteten Enamids durch ZHANG *et al.*^[214]

Die Reduktion der C,C-Doppelbindung sollte gegenüber der Reduktion der C,N-Doppelbindung durch die β,β -Disubstitution zusätzlich gehindert sein, so dass sich an **179** die selektive Reduktion zum Allylamid **318** als Modellreaktion einfacher durchführen lassen sollte. Um die Bildung des vollständig hydrierten Cyclohexylamids **290** zu unterdrücken, wurde die Umsetzung mit 0.8 Äquivalenten des 5:2 Gemisches aus HCO₂H/NEt₃ durchgeführt und bereits nach 1 h abgebrochen (Schema 141).



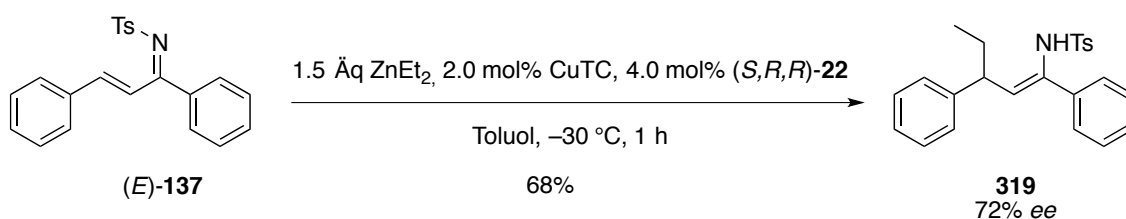
Schema 141: Asymmetrische Hydrierung des Imins **179**, Bildung eines Produktgemisches mit dem gewünschten Allylamid **318**.

Trotz eines unvollständigen Umsatzes konnte die Bildung von **290** nicht vollständig unterdrückt werden. In der Reaktion wurde der mit 96% hohe *ee* von **290** erst durch doppelte Stereodifferenzierung während der Hydrierung der C,C-Doppelbindung erreicht. Dies konnte anhand der signifikant niedrigeren 81% *ee* des Allylamids **318** gezeigt werden, die für das initial in einer Modellreaktion erhaltene Ergebnis dennoch zufriedenstellend waren. Das Produkt einer ausschließlichen Hydrierung der C,C-Doppelbindung konnte nicht nachgewiesen werden. Dies ist ein Hinweis darauf, dass auch im untersuchten Fall zunächst

die C,N-Doppelbindung hydriert wird. Durch die Wahl geeigneter Reaktionsparameter, wie einer geringeren Reaktionstemperatur, könnte sich die unerwünschte Hydrierung der C,C-Doppelbindung so möglicherweise inhibieren lassen. Zudem existiert in der Literatur ein breites Portfolio an Rh- und Ru-basierten Katalysatoren zur asymmetrischen Hydrierung von Iminen, mit denen in anderen Arbeiten bereits, in Abhängigkeit vom eingesetzten Substrat, exzellente Enantiomerenüberschüsse erzielt wurden.^[213]

Literaturbekannte Cu-katalysierte 1,4-Additionen an Imine wurden zuvor nur an acyclischen Substraten durchgeführt. Interessant ist in diesem Zusammenhang insbesondere die Beobachtung von CARRETERO *et al.*, nach der das Imin **137** gegenüber der Addition von ZnMe_2 , auch in Gegenwart katalytischer Mengen CuTC, vollkommen unreaktiv ist.^[129] Hingegen konnte das analoge 2-Pyridylsulfonyl-Imin, das durch das Heteroatom eine weitere Koordinationsstelle aufweist, von ihm mit ZnEt_2 und ZnMe_2 umgesetzt werden, wobei die Produkte mit 60%, bzw. 80% *ee* gebildet wurden.

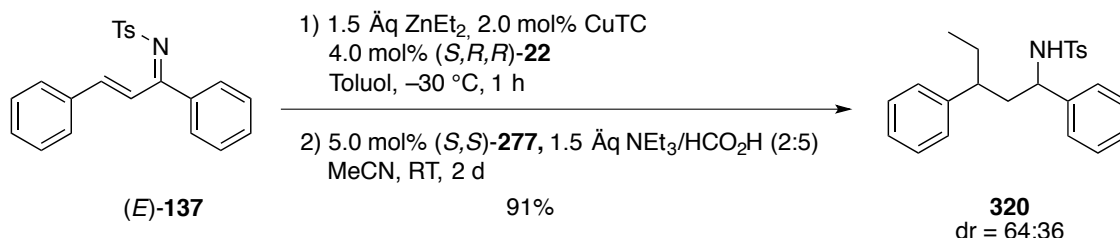
Nach den zuvor mit cyclischen *N*-Tosyl-Iminen erhaltenen eigenen Ergebnissen steht die Beobachtung von CARRETERO *et al.* nicht in Einklang mit der zu erwartenden hohen Reaktivität dieses Substrats. **137** liegt ausschließlich als (*E*)-Isomer vor, so dass in der *s-cis*-Konformation von (*E*)-**137** die Tosyl-Funktion die zur Cu-katalysierten Addition begünstigte Konformation, ausgerichtet zur C,C-Doppelbindung, aufweist.



Schema 142: Umsetzung des acyclischen *N*-Tosyl-Imins **137** mit ZnEt_2 .

In den eigenen Arbeiten konnte **137** entsprechend auch ohne feststellbare Einbußen der Reaktivität zu **319** umgesetzt werden, das ausschließlich als (*Z*)-konfiguriertes Enamid erhalten wurde. Die im Vergleich zu den zuvor untersuchten cyclischen Systemen höhere Stabilität des Enamids erlaubte auch die Aufreinigung über Silica unter partieller Zersetzung des Enamids, nach der **319** in 68% Ausbeute mit 72% *ee* erhalten wurde (Schema 142). Die an diesem Substrat erzielte Enantioselektivität steht dabei in weitgehender Übereinstimmung

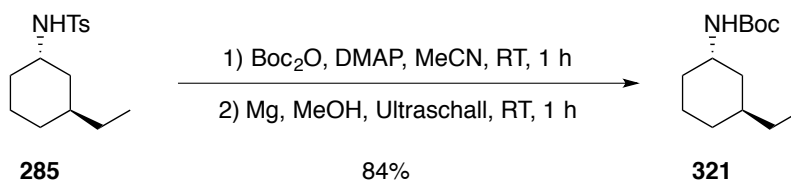
mit dem an Chalcon mit dem gleichen chiralen Liganden erhaltenen 75% *ee*,^[15] sowie den Ergebnissen von CARRETERO *et al.* am entsprechenden 2-Pyridylsulfonyl-Imin.^[129]



Schema 143: Addition mit nachfolgender Hydrierung zum Amid **320**.

Die Sequenz aus asymmetrischer, Cu-katalysierter, Addition von ZnEt_2 und anschließender Hydrierung des Enamids konnte auch auf die Umsetzung von **137** angewendet werden. Nach der Hydrierung des Rohprodukts aus der Additionsreaktion konnte so in Gegenwart des Katalysators (S,S) -**277** das Amid **320** in 91% Ausbeute über beide Stufen mit einem dr von 64:36 erhalten werden (Schema 143). Die Reduktion des Enamids in Gegenwart von (S,S) -**277** bildete den *matched case*, mit (rac) -**277** wurde das Amid **320** zwar in nahezu identischen 93% Ausbeute, jedoch einem deutlich schlechteren dr von 55:45 gebildet. Da die Versuche zur Kristallisation von **320** nicht zur Bildung von Einkristallen führten, konnten relative und absolute Konfiguration nicht bestimmt werden.

Die aus den 1,4-Additionen mit nachfolgender stereodivergenter Hydrierung erhaltenen Amide sind synthetisch wertvoll, weitere Funktionalisierungen können aber andere Anforderungen an *N*-ständige Schutzgruppen stellen. Während *N*-Boc-Funktionen bereits unter sauren Bedingungen effizient spaltbar sind,^[215] erfordert die Abspaltung von *N*-Tosyl-Funktionen oft harsche reduktive Reaktionsbedingungen, die nur wenige funktionelle Gruppen tolerieren.



Schema 144: Detosylierung des Amids **285**, Überführung in das *N*-Boc-geschützte Derivat **321**.

Am Beispiel des Amids **285** konnte eine Variante der Detosylierung erfolgreich demonstriert werden, die nach vorhergehender Derivatisierung in ein tertiäres Imid unter milden Bedingungen anschließend die effiziente Abspaltung der Tosyl-Funktion ermöglichte. Mit Mg in MeOH unter Ultraschall-Bedingungen wurde so innerhalb einer Reaktionszeit von 1 h das *N*-Boc-Derivat **321** gebildet, das in 84% Ausbeute isoliert werden konnte. (Schema 144).

E. Ausblick

Die Entwicklung einer Methode zur Rh-katalysierten asymmetrischen Addition von Alkenylzirkonocenen mit Abfangen des Enolats als Silylenolether sowie die darauf aufbauende asymmetrische formale Totalsynthese von (*R*)-Sarkomycin wurden umfassend untersucht und stellen abgeschlossene Arbeitsfelder dar.

Hingegen bieten die Entwicklung neuer synthetischer Zugänge zu cyclischen α,β -ungesättigten aktivierten Iminen sowie deren Anwendung als Substrate in Rh- und Cu-katalysierten Additionsreaktionen aber Anknüpfungspunkte für weitere Untersuchungen.

1. Neben den bereits hinsichtlich ihrer Synthese und Reaktivität untersuchten *N*-Sulfonyl- und *N*-Phosphinoyl-Iminen stellen insbesondere *N*-Acyl-Imine eine weitere Substratklasse dar, die nach den Berechnungen durch CHARETTE *et al.* stark aktiviert sein sollte (vgl. **123**, Abbildung 3, Seite 61). Diese sind daher interessante Substrate für die Untersuchung der Reaktivität in Rh- und Cu-katalysierten Additionsreaktionen.

Neben einem möglichen synthetischen Zugang analog der von HIRNER entwickelten Umsetzung von Cycloalkenonen mit Tosylamid könnten *N*-Acyl-Imine über die bereits zur Synthese der *N*-Busyl- und *N*-Phosphinoyl-Imine genutzten Oxime wie **192**, **194** und **195** zugänglich sein. SUN und WEINREB konnten so unter anderem aus 4-Phenylcyclohexanonoxim und Benzoylchlorid das abgeleitete *N*-Acyl-Imin darstellen und dieses in einer 1,2-Addition weiter umsetzen.^[216] Da ein diskutierter Mechanismus jedoch die Existenz radikalischer Zwischenstufen einschließt, könnte dies in der Synthese α,β -ungesättigter *N*-Acyl-Imine zu unerwünschten Nebenreaktionen führen.

2. Die Allylamide **234-236** konnten in mäßigen bis guten Ausbeuten dargestellt werden, eine anschließende Oxidation und Aufreinigung erwies sich jedoch als problematisch. Die von MAGNUS und MUGRAGE angedachte Strategie einer *N*-Chlorierung mit nachfolgender Eliminierung zum entsprechenden Imin wurde in der Arbeitsgruppe um PALACIOS erfolgreich zur Synthese von arylsubstituierten α -(*N*-Tosyl)-ketiminophosphonaten genutzt.^[217] Sollten sich die Reaktionsbedingungen auf die *N*-Chlorierung der Allylamide **234-236** sowie die Eliminierung zu den *N*-Tosyl-Iminen übertragen lassen, könnte dies einen synthetischen Zugang zu aktivierten Iminen darstellen, der auch die Synthese bislang

nicht darstellbarer Substrate ermöglicht.

3. Die Rh/Binap-katalysierte Kreuzkupplung von aktivierten Arylhalogeniden mit AlMe_3 ist bislang nicht literaturbekannt. Die Methode sollte daher ausgearbeitet und hinsichtlich ihrer Limitierungen untersucht werden. Dabei ist insbesondere relevant, ob die Reaktivität des Katalysatorsystems durch Variation des Liganden weiter gesteigert werden kann, so dass auch elektronenreichere Arylhalogenide umsetzbar sind. Zudem sollten auch Alkenyl- und Aryl-Alane in der Kreuzkupplung eingesetzt werden.

4. Die Rh/Binap-katalysierte 1,2-Addition von Al-Organen ist derzeit auf Cycloalkanone und die abgeleiteten *N*-Sulfonyl-Imine beschränkt, da nur (*Z*)-konfigurierte C,C-Doppelbindungen toleriert werden. Dies verhindert bislang die Umsetzung acyclischer Substrate, die unter den Reaktionsbedingungen zum (*E*)-Isomer isomerisiert werden.^[218] Eine Alternative könnten 1,2-Additionen an heterocyclische Cycloalkanone und die abgeleiteten *N*-Sulfonyl-Imine darstellen. Interessante Substrate stellen hierbei 2,3-Dihydro-4*H*-thiopyran-1-on und seine Derivate dar.^[219] Eine 1,2-Addition an das Carbonyl und eine anschließende Ringöffnung würde zu acyclischen enantiomeren-reinen tertiären Alkoholen führen, die durch die Rh/Binap-katalysierte Addition von AlMe_3 bislang nicht zugänglich sind. Problematisch ist im Fall der Sulfonyl-substituierten Substrate, dass Desulfonylierungen cyclischer Substrate entweder zur Ringkontraktion oder Ringerweiterung führen,^[220] eine reduktive Ringöffnung mit Kalium in Toluol weist keine Toleranz funktioneller Gruppen auf, was die Methode synthetisch uninteressant macht.^[221] Diese Enone und die daraus ableitbaren aktivierten Imine sind aber auch hinsichtlich möglicher Cu- oder Rh-katalysierter konjugierter Additionen interessante Substrate. Anhand der Addition von Gilman-Cupraten konnte bereits die ausgeprägte Regio-selektivität hinsichtlich der konjugierten Addition demonstriert werden, die ausschließlich über das Enon verläuft.^[222]

5. In der Cu-katalysierten Addition von ZnEt_2 an aktivierte Imine sollte die Umsetzung der unter milderen Bedingungen zugänglichen *N*-Sulfinyl-Imine untersucht werden. Das von Cyclohexanon abgeleitete *N*-*tert*-Butylsulfinylimin ist literaturbekannt und wurde bereits zur diastereoselektiven Addition von Cupraten unter Auxiliarkontrolle eingesetzt.^[131] Die in der vorliegenden Dissertation erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass *N*-Sulfonyl-Imine in

der Cu-katalysierten Addition von ZnEt_2 eine außergewöhnlich hohe Reaktivität aufweisen, und dass die Übersteuerung von Stereozentren am Cycloalkenyl-Rest durch den chiralen Katalysator möglich ist. Dies bietet einen Anknüpfungspunkt, um zu untersuchen, ob auch das Stereozentrum der *N*-Sulfinyl-Funktion durch den Katalysator übersteuert werden kann. *N*-Sulfinyl-Imine sind analog der in der vorliegenden Arbeit untersuchten *N*-Sulfonyl-Imine über eine Kondensation der entsprechenden Cycloalkanone mit den entsprechenden Amiden zugänglich. Durch die im Vergleich zu Sulfonylamiden höhere Nucleophilie der Sulfinylamide ist die Iminbildung jedoch unter milderer Reaktionsbedingungen durchführbar, so dass auch empfindliche Cycloalkanone umsetzbar sein sollten.

6. Es ist unter anderem durch Arbeiten von HOVEYDA *et al.* bekannt, dass die Reaktivität des Katalysatorsystems in der Cu-katalysierten Addition von ZnEt_2 an Enone durch den Wechsel von Phosphoramidit-basierten Liganden zu NHC-Liganden gesteigert werden kann.^[18] Daher sollte untersucht werden, ob geeignete NHC-Liganden auch die Addition von ZnEt_2 an aktivierte Imine katalysieren können. Insbesondere in der Umsetzung der *N*-Phosphinoyl-Imine, an die mit Phosphoramidit-Liganden nur eine racemische Addition möglich war in sowie der Addition an β,β -disubstituierte Imine besteht ein großes Potential. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch, ob es für die postulierte Autokatalyse der Reaktion durch einen überbrückenden chiralen Sulfonamid-Liganden auch in Gegenwart von NHC-Liganden Hinweise gibt.

Ein vereinfachter synthetischer Zugang, der die effiziente Synthese substituierter NHC-Liganden erlaubt, wurde 2014 von MAUDUIT *et al.* publiziert.^[223] Die Liganden wurden dort bereits erfolgreich zur asymmetrischen Cu-katalysierten Addition von Dialkyl- und Diarylzink an 3-Methylcyclohexanon (**23**) eingesetzt.

7. Der Mechanismus der Cu-katalysierten Addition von ZnEt_2 an *N*-Sulfonyl-Imine unterscheidet sich offenbar signifikant vom Mechanismus der analogen Addition an Enone. Es gibt Hinweise darauf, dass das aus der 1,4-Addition erhaltene Zn-Aza-Enolat als Ligand an der Addition beteiligt ist. Die beobachtete teilweise Übersteuerung der an 5-Alkyl-substituierten Cycloalkanonen dominierenden Substratkontrolle in der Cu-katalysierten 1,4-Addition eröffnet neue Möglichkeiten der stereoselektiven Synthese. Eine Aufklärung des Mechanismus würde daher helfen, das Potential dieser Methode besser zu verstehen.

In den Umsetzungen des Imins **52** mit ZnEt_2 in Gegenwart von 2.0 mol% und 0.01 mol% des Katalysators wurde kein maßgeblicher Einfluss der Katalysatorbeladung auf die Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet. Unter anderem daraus wurde darauf geschlossen, dass nur das (*Z*)-Isomer von **52** reaktiv ist und die (*E/Z*)-Isomerisierung den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt. Um diese Vermutung experimentell weiter zu untersuchen, sollte die Addition von ZnEt_2 an **52** daher bei unterschiedlichen Katalysatorbeladungen durchgeführt, und die Reaktionskinetik mittels ReactIR® gemessen werden. Umgekehrt sollten sich Änderungen der Katalysatorbeladung in der Umsetzung des nur als (*E*)-Isomer vorliegenden Imins **183**, das durch die α',α' -Disubstitution konfiguratativ fixiert ist, deutlich bemerkbar machen.

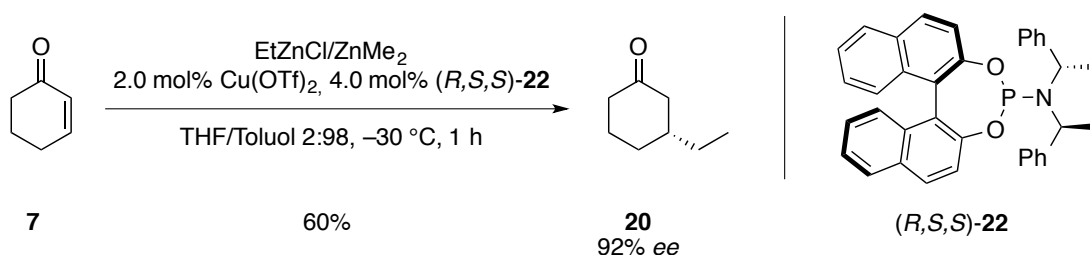
Diese beiden Versuchsreihen würden damit weitere Erkenntnisse über den Verlauf der Addition liefern.

8. Der Einfluss der Katalysatorbeladung auf die Diastereoselektivität in der Umsetzung von (*R*)-**182** deutet darauf hin, dass das gebildete Aza-Enolat als Ligand mit zusätzlicher Stereoinduktion wirkt. In der Untersuchung des Einflusses der Katalysatorbeladung auf die Kinetik der Addition von ZnEt_2 an das Imin **52** ließe sich ohne großen Mehraufwand parallel auch der Einfluss auf die Enantioselektivität messen. So könnte gezeigt werden, dass der Einfluss der Katalysatorbeladung auf die erhaltene Enantiomerenreinheit in einem bestimmten Bereich nicht-linear verläuft. Da die Addition von ZnEt_2 an **52** aber generell hoch enantioselektiv verläuft und daher der Einfluss möglicherweise nicht signifikant messbar ist, sollte dies zudem anhand der Addition von ZnEt_2 an die Imine **183** und **187** untersucht werden, deren Umsetzungen in den bisherigen Untersuchungen zu geringeren Enantiomerenüberschüssen geführt haben. Daher könnten sich Einflüsse auf die Enantioselektivität der Addition hier möglicherweise signifikanter auswirken und damit besser beobachten lassen.

9. In der vorliegenden Dissertation gelang die asymmetrische Übertragung von Methyl- und Ethyl-Nucleophilen aus ZnMe_2 und ZnEt_2 in sehr guten Ausbeuten. Es sind jedoch nur wenige weitere Dialkylzinkverbindungen kommerziell erhältlich, so dass ein Bedarf an alternativen Strategien zur asymmetrischen Übertragung funktionalisierter und höher substituierter Alkyl-Nucleophile besteht.

Eine Möglichkeit hierfür ist die Synthese funktionalisierter Dialkylzink-Verbindungen über

die Umsetzung der entsprechenden Alkylzinkiodide mit ZnEt_2 nach CHARETTE *et al.*^[224] Darüber hinaus haben WOODWARD *et al.* zwei Konzepte zur Verschiebung eines Schlenck-analogen Gleichgewichts von Alkylzinkchloriden auf die Seite der Dialkylzink-Verbindung vorgestellt.^[225] Dies wurde entweder durch Komplexierung des im Schlenck-Gleichgewicht vorliegenden ZnCl_2 mit MAO oder durch Umsetzung des Alkylzinkchlorids mit ZnMe_2 erreicht. Mit der letztgenannten Variante konnte so die asymmetrische Übertragung eines Ethyl-Nucleophils aus EtZnCl an Cyclohexenon in 60% Ausbeute und 92% *ee* demonstriert werden (Schema 144).



Schema 144: Anwendung des Schlenck-analogen Gleichgewichts in der asymmetrischen Addition von EtZnCl an **7** durch WOODWARD *et al.*^[225]

Alkylzink- und Alkylmagnesiumhalogenide sind präparativ einfach aus den entsprechenden Alkylhalogeniden zugänglich. Die asymmetrische Cu-katalysierte Addition dieser Nucleophile an aktivierte Imine würde daher das Potential der Methode deutlich vergrößern. In den eigenen Arbeiten gelangen die als Modellversuch angelegten Cu-katalysierten Additionen von EtZnBr an **52** sowie von EtMgBr an **179** nur racemisch. Asymmetrische Additionen von Alkyl-Grignardverbindungen an Cyclohexenon in Gegenwart von chiralen Ferrocen-Liganden sind bekannt,^[120] die Methode wurde zudem durch die Arbeitsgruppe um SCHMALZ in Gegenwart chiraler Taddol-abgeleiteter Phosphin-Phosphit-Liganden um die Addition von Alkenyl- und Aryl-Grignardverbindungen erweitert.^[30] Daher ist insbesondere die Cu-katalysierte Addition von Grignardverbindungen erfolgsversprechend und sollte hinsichtlich einer asymmetrischen Variante ausgearbeitet werden.

- Es konnte gezeigt werden, dass die asymmetrische Hydrierung von **179** mit (S,S) -**277** zum Cycloalkenylamid **318** mit 81% *ee* führt. Diese Umsetzung ähnelt der 2014 publizierten Arbeit von ZHANG *et al.*, die das erste veröffentlichte Beispiel der asymmetrischen Hydrierung eines von 3-Arylcycloalkanonen abgeleiteten Imins darstellt.^[214] Mit einem

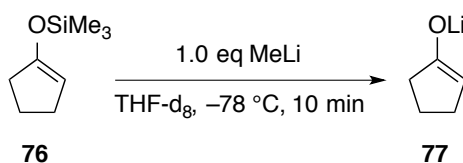
chiralen [Rh]-Komplex konnten die Autoren so die von 3-Aryl-substituierten Cycloalkenonen abgeleiteten *N*-Acyl-Enamide an der C,N-Doppelbindung hydrieren. Eine weitere Reduktion zum entsprechenden Cycloalkylamid gelang ZHANG *et al.* zweistufig durch Reduktion des isolierten Cycloalkenylamids mit dem Crabtree-Katalysator.

In der eigenen Arbeit gelang die Bildung des analogen 3-Alkyl-substituierten Cycloalkylamids **290** einstufig durch die Reduktion von **179** mit (*S,S*)-**277** mit sehr guten 96% *ee*. Daher erscheint die detaillierte Untersuchung geeigneter Reduktionsbedingungen aussichtsreich, um durch diese Strategie 3-Alkyl-substituierte Cycloalkylamide mit beliebigen Alkylresten asymmetrisch zugänglich zu machen, die durch eine Cu-katalysierte 1,4-Addition von ZnMe₂ oder ZnEt₂ an ein Derivat von **52** und eine nachfolgende Reduktion des Enamids nicht darstellbar sind.

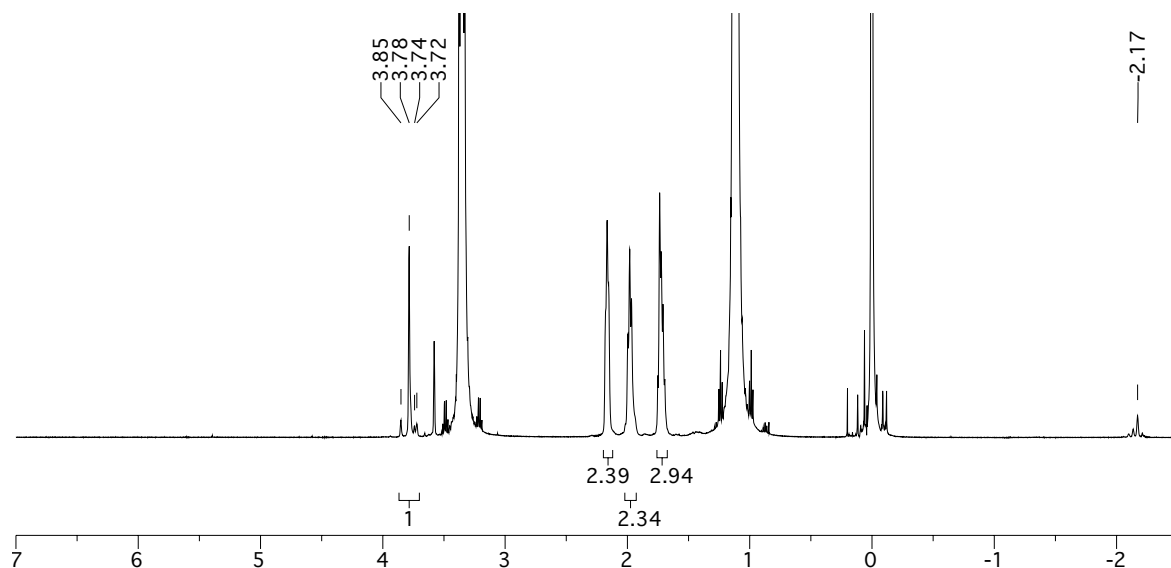
F. NMR Experiments

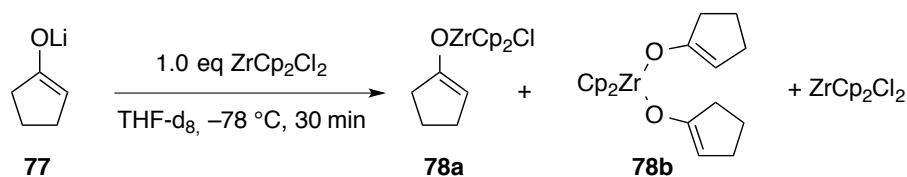
F.1 Interconversion of Li- and Zr-Enolates

^1H NMR spectra were recorded at 500 MHz on a Bruker AV-500 spectrometer at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Chemical shifts are reported as δ values relative to the residual proton signal (THF- d_7 : 3.58 ppm) as internal reference.



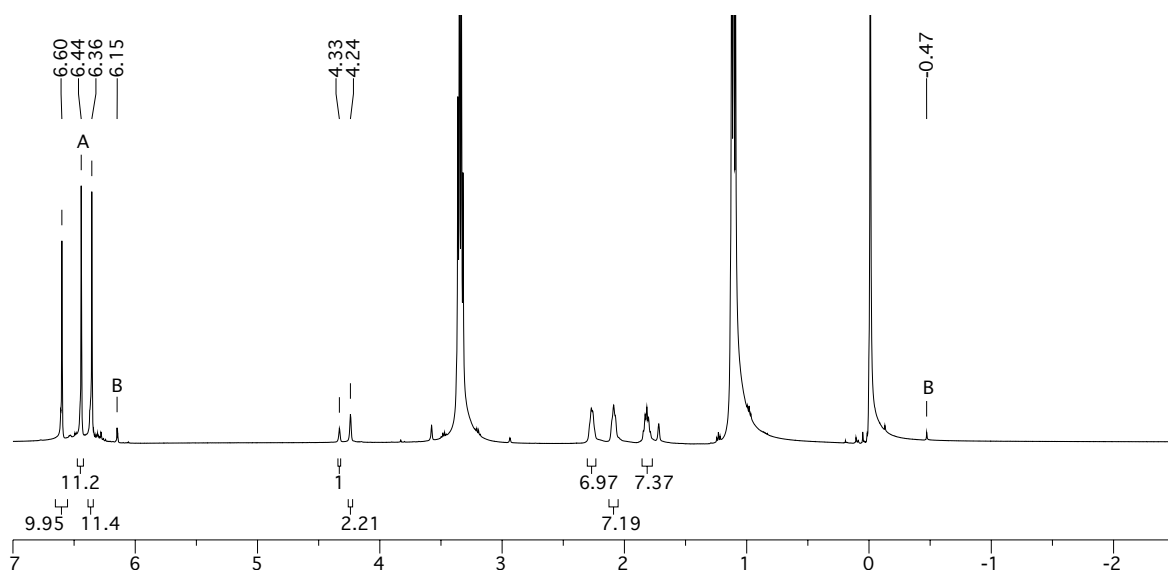
An NMR tube was charged with silyl enol ether **76** (30.0 mg, 192 μmol) and THF- d_8 (500 μL). At $0\text{ }^\circ\text{C}$, MeLi (0.12 mL, 0.19 mmol, 1.6 M in Et_2O) was added and the reaction mixture was kept at this temperature for 10 minutes, then a ^1H NMR spectrum was recorded. Lithium enolate **77**: $\delta = 3.85, 3.78, 3.74, 3.72$ ($4 \times \text{s}$, 1H), 2.20-2.12 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 2H) ppm. – Additionally detected species: MeLi: $\delta = -2.17$ ppm.

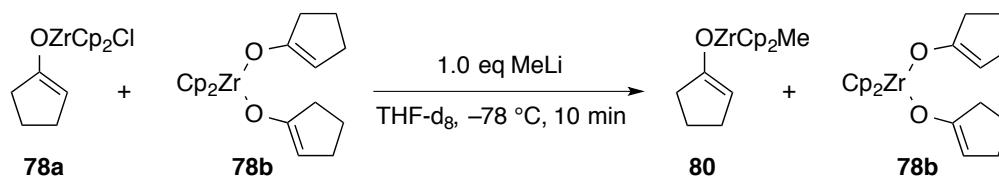




At $-78\text{ }^\circ\text{C}$ Cp_2ZrCl_2 (56.0 mg, 192 μmol) was added to the NMR tube. The mixture was warmed to rt for 5 minutes to dissolve the zirconocene and then kept at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for additional 25 minutes. For insertion in the spectrometer, the NMR tube was cooled to $-196\text{ }^\circ\text{C}$ and a ^1H NMR spectrum was recorded at $-78\text{ }^\circ\text{C}$.

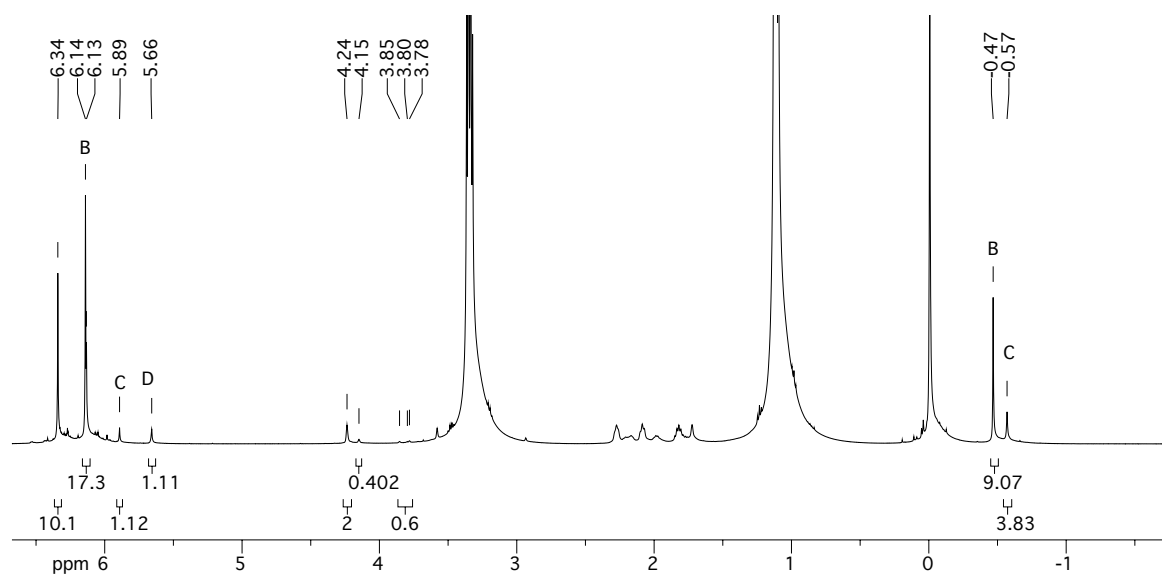
Zirconium enolates **78a** and **78b**, signals of the mono(enolate) **78a** are marked with “*”: $\delta = 6.60^*$ (s, 10H), 6.36 (s, 10H), 4.33* (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 2H) ppm. – Additionally detected species: Cp_2ZrCl_2 (**A**): $\delta = 6.44$ (s, 10H) ppm. – Cp_2ZrMe_2 (**B**): $\delta = 6.15$ (s, 10H), -0.47 (s, 6H) ppm.

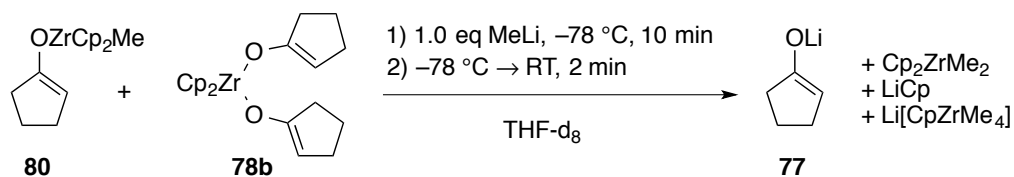




At -78°C MeLi (0.12 mL, 0.19 mmol, 1.6 M in Et₂O) was added to the NMR tube and kept at this temperature for 10 minutes. For insertion in the spectrometer, the NMR tube was cooled to -196°C and a ^1H NMR spectrum was recorded at -78°C .

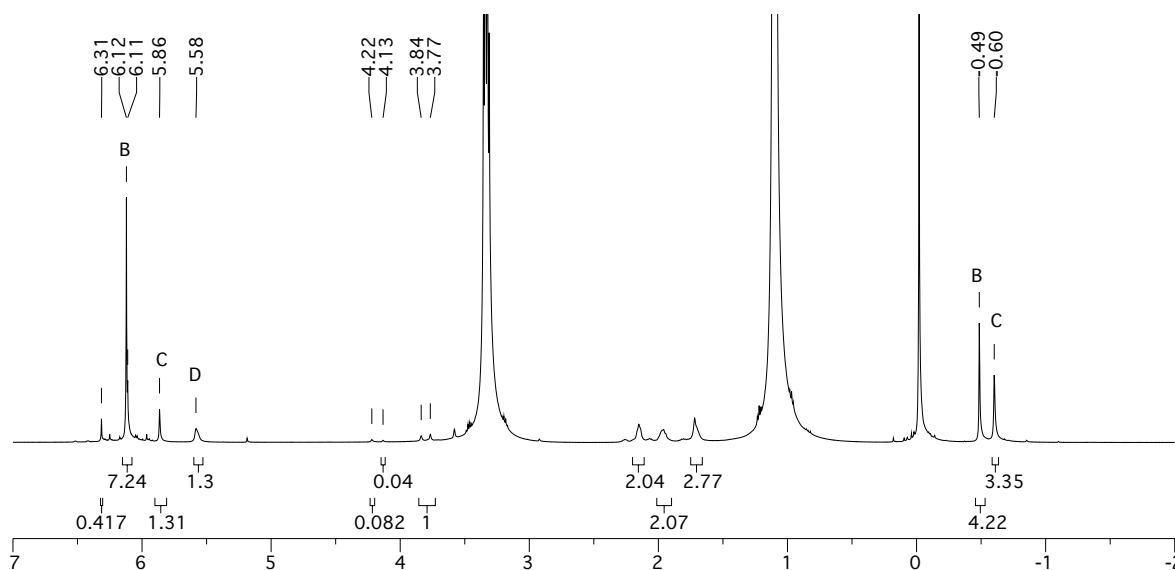
Methyl zirconium enolate **80**: $\delta = 6.13$ (s, 10H), 4.15 (s, 1H). – Dimeric zirconium enolate **78b**: $\delta = 6.34$ (s, 10H), 4.24 (s, 2H). – Additionally detected species: Cp₂ZrMe₂ (**B**): $\delta = 6.14$ (s, 10H), -0.47 (s, 6H) ppm. – Li[CpZrMe₄] (**C**): $\delta = 5.89$ (s, 5H), -0.57 (s, 12H) ppm. – LiCp (**D**): $\delta = 5.66$ (bs, 5H) ppm.





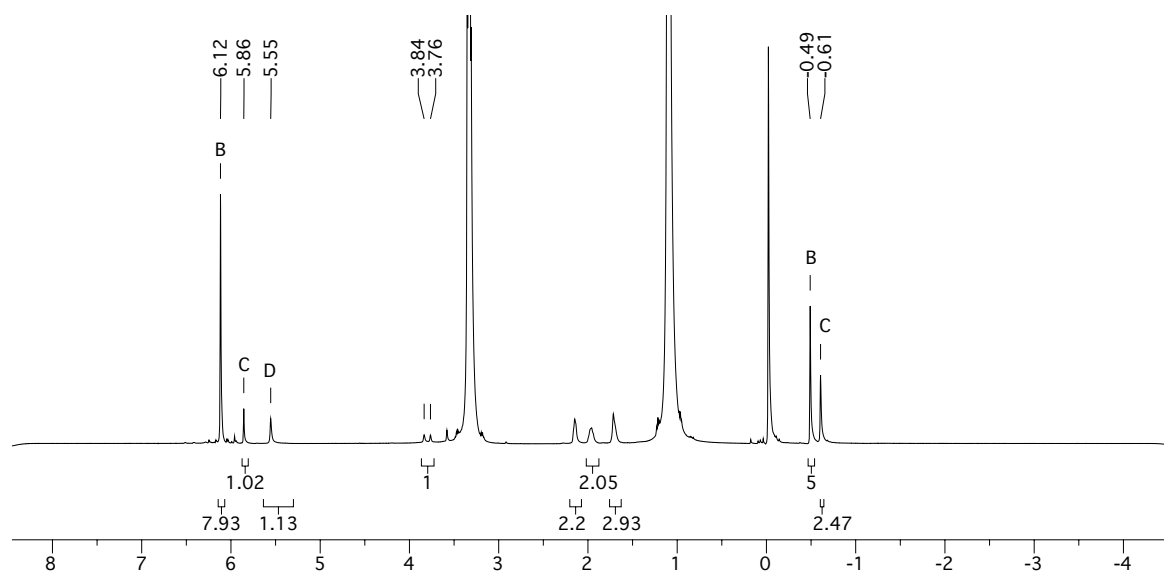
At $-78\text{ }^\circ\text{C}$, additional MeLi (0.12 mL, 0.19 mmol, 1.6 M in Et_2O) was added to the NMR tube and kept at this temperature for 30 minutes. For insertion in the spectrometer, the NMR tube was cooled to $-196\text{ }^\circ\text{C}$ and a ^1H NMR spectrum was recorded at $-78\text{ }^\circ\text{C}$.

Lithium enolate **77**: $\delta = 3.84, 3.77$ ($2 \times \text{s}$, 1H), 2.22-2.11 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H) ppm. – Zirconium enolate **78b**, signals of the methyl zirconocene enolate **80** are marked with “*”: $\delta = 6.31$ (s, 10H), 6.11* (s, 10H), 4.22 (s, 2H), 4.13* (s, 1H), 2.29-2.22 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 2H). – Additionally detected species: Cp_2ZrMe_2 (**B**): $\delta = 6.12$ (s, 10H), -0.49 (s, 6H) ppm. – $\text{Li}[\text{CpZrMe}_4]$ (**C**): $\delta = 5.86$ (s, 5H), -0.60 (s, 12H) ppm. – LiCp (**D**): $\delta = 5.58$ (bs, 5H) ppm.



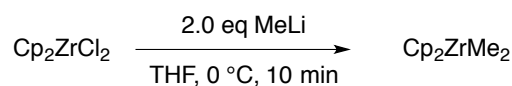
The NMR tube was allowed to warm to rt after ejection from the spectrometer within two minutes. Afterwards a ^1H NMR spectrum was recorded at $-78\text{ }^\circ\text{C}$.

Lithium enolate **77**: $\delta = 3.84, 3.76$ ($2 \times \text{s}$, 1H), 2.22-2.11 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H) ppm. – Additional detected species: Cp_2ZrMe_2 (**B**): $\delta = 6.12$ (s, 10H), -0.49 (s, 6H) ppm. – $\text{Li}[\text{CpZrMe}_4]$ (**C**): $\delta = 5.86$ (s, 5H), -0.61 (s, 12H) ppm. – LiCp (**D**): $\delta = 5.55$ (bs, 5H) ppm.



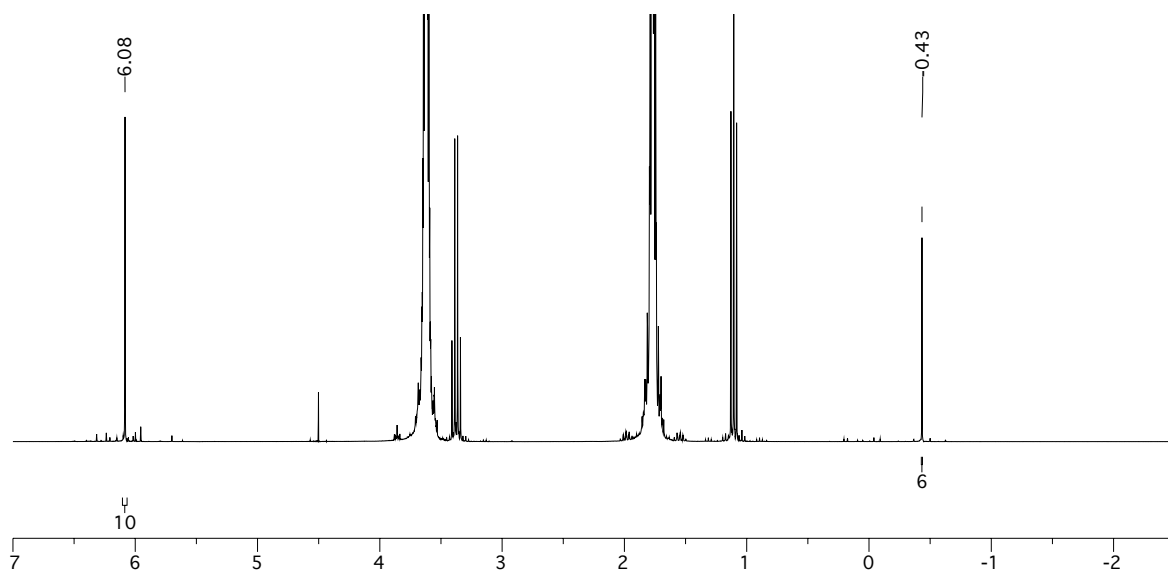
F.2 Treatment of Cp_2ZrCl_2 with Excess MeLi

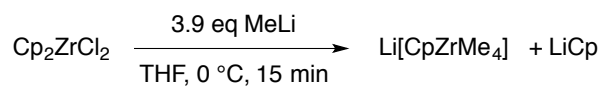
No-D ^1H NMR spectra^[57] were recorded at 300 MHz on a Bruker AV-300 spectrometer at rt. Chemical shifts are reported as δ values relative to the proton signal (THF: 3.62 ppm) as internal reference. A sealed capillary tube containing D_2O was inserted in the NMR tube for signal locking.



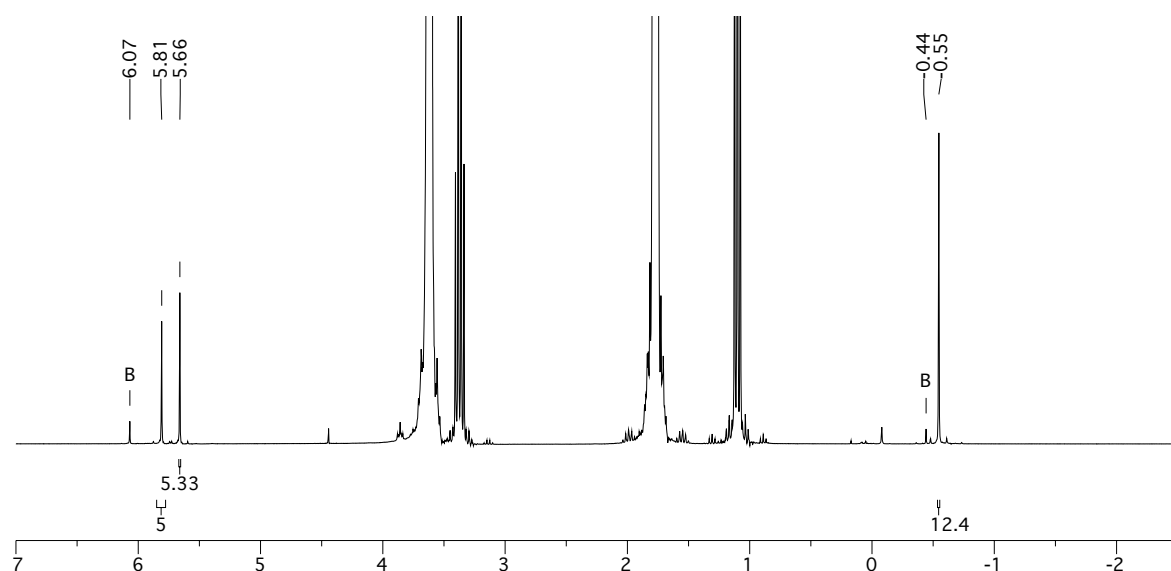
A 10 mL Schlenk-flask was charged with zirconocene dichloride (50.0 mg, 171 μmol) and THF (2 mL) was added. The reaction mixture was cooled to 0 $^\circ\text{C}$, then MeLi (0.21 mL, 0.34 mmol, 1.6 M in Et_2O) was added and the reaction mixture was stirred at this temperature for 10 minutes. Afterwards, an aliquot (1 mL) was transferred into an NMR tube and a No-D NMR spectrum was recorded.

Cp_2ZrMe_2 (**B**): $\delta = 6.08$ (s, 10H), -0.43 (s, 6H) ppm.



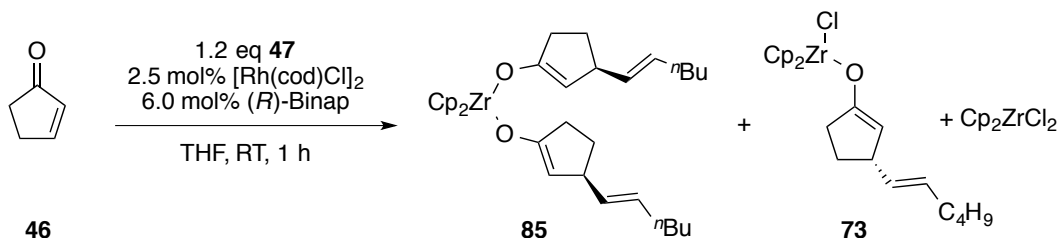


A 10 mL Schlenk-flask was charged with zirconocene dichloride (20.0 mg, 68.5 μmol) and THF (1 mL) was added. The reaction mixture was cooled to 0 $^\circ\text{C}$, then MeLi (0.17 mL, 0.27 mmol, 1.6 M in Et₂O) was added. The reaction was stirred at this temperature for 15 minutes. Afterwards, an aliquot (500 μL) was transferred into an NMR tube and a No-D NMR spectrum was recorded. Li[CpZrMe₄]: δ = 5.81 (s, 5H), –0.55 (s, 12H) ppm. – LiCp: δ = 5.66 (s, 5H) ppm. Additionally detected species: Cp₂ZrMe₂ (**B**): δ = 6.07 (s, 10H), –0.44 (s, 6H) ppm.

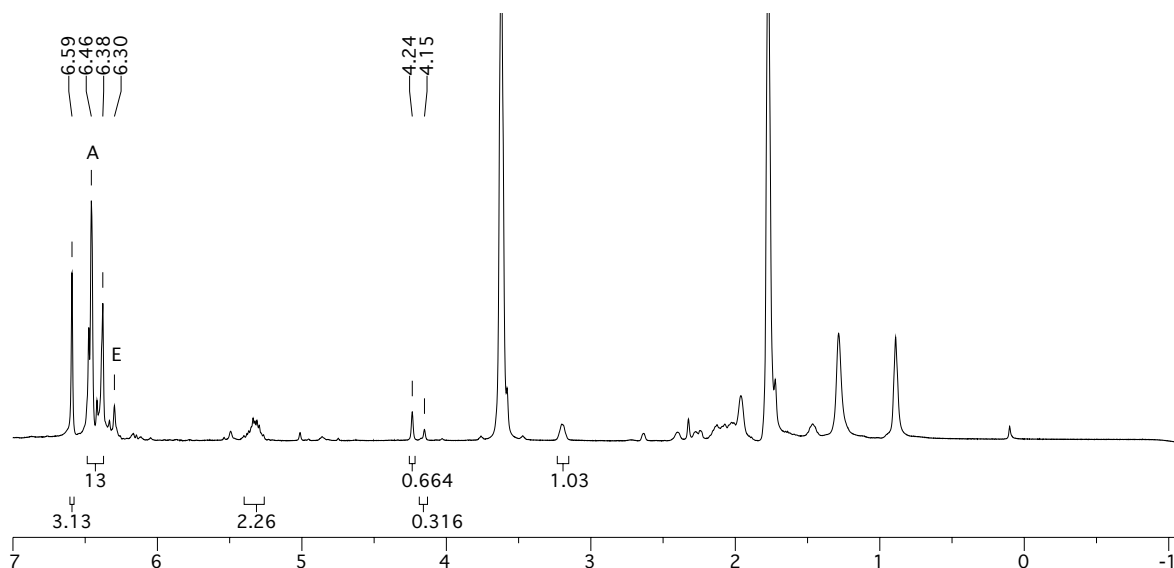


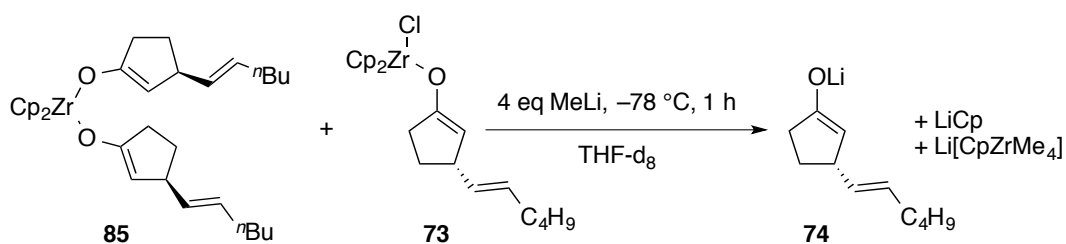
F.3 NMR Analysis of the Course of the 1,4-Addition of Alkenylzirconocenes

^1H NMR spectra were recorded at 500 MHz on a Bruker AV-500 spectrometer. Chemical shifts are reported as δ values relative to the residual proton signal (THF- d_7 : 3.58 ppm) as internal reference. Only identifiable and characteristic signals are picked and integrated.



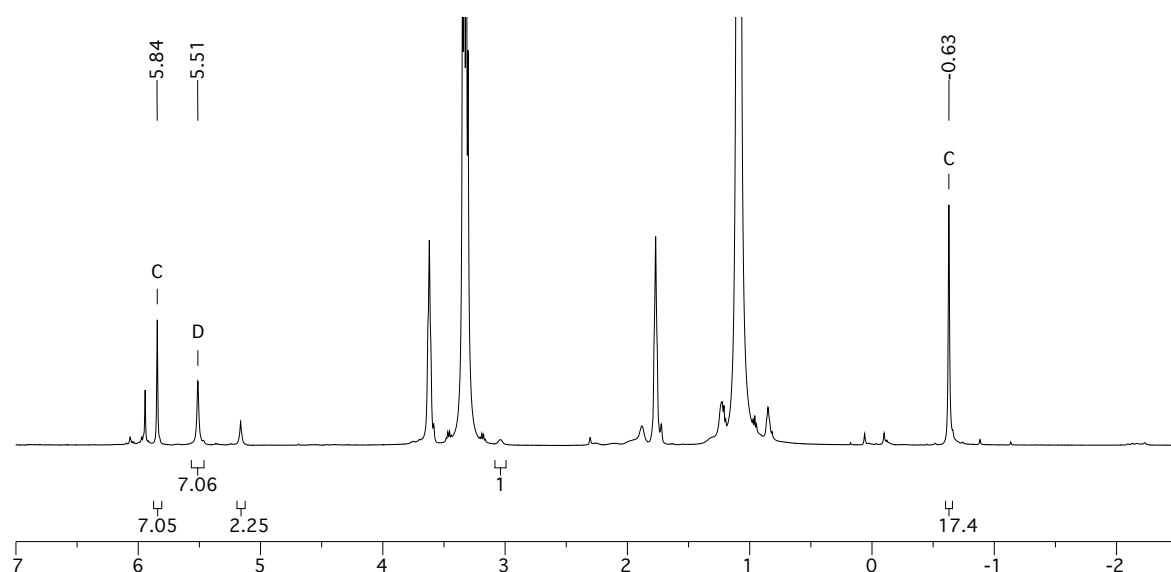
A mixture of $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (6.16 mg, 12.5 μmol) and (*R*)-binap (18.7 mg, 30.0 μmol) was dissolved in THF (1.0 mL) and stirred for 1 h at rt. In parallel, $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ (168 mg, 651 μmol) was dissolved in THF (2.0 mL), then hex-1-yne (68.4 μL , 600 μmol) was added. and the mixture was stirred for 1 h at rt. Afterwards, cyclopentenone (**46**, 41.1 mg, 504 μmol) was added to the catalyst mixture followed by the zirconocene solution. The reaction mixture was stirred for 1 h at rt and the solvent was removed under reduced pressure. $[\text{D}_8]$ -THF (500 μL) was added to the residue and an aliquot (150 μL) was transferred into an NMR tube, diluted with $[\text{D}_8]$ -THF (400 μL) and an ^1H NMR spectrum was recorded at -78°C . – Zirconium enolates **73** and **85**, signals of the mono(enolate) are marked with “*”: $\delta = 6.59^*$ (s, 10H), 6.38 (s, 10H), 5.40-5.25 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.15* (s, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H) ppm. – Additionally detected species: Cp_2ZrCl_2 (**A**): $\delta = 6.46$ (s, 10H) ppm. – $\text{Cp}_2\text{ClZr}(\text{CH}=\text{CH})\text{C}_4\text{H}_9$ (**E**): $\delta = 6.30$ (s, 10H) ppm.





The NMR tube was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$, then an excess of MeLi (0.38 mL, 0.61 mmol, 1.6 M in Et_2O) was added and the reaction mixture was kept at this temperature for 1 h. For insertion in the spectrometer, the NMR tube was cooled to $-196\text{ }^\circ\text{C}$ and a ^1H NMR spectrum was recorded at $78\text{ }^\circ\text{C}$.

Lithium enolate **74**: $\delta = 5.20\text{--}5.10$ (m, 2H), $3.08\text{--}2.99$ (m, 1H) ppm, signals of 2-H are presumably hidden by the solvent residual peak. – Additionally detected species: $\text{Li}[\text{CpZrMe}_4]$ (**C**): $\delta = 5.84$ (s, 5H), -0.63 (s, 12H) ppm. – LiCp (**D**): $\delta = 5.51$ (s, 5H) ppm.



G. Experimental Section

I. General Part

^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded at 250, 300, 400 or 500 MHz (62.9, 75.5, 100 or 125 MHz) on a Bruker DPX 250, AV 300, DRX 400, AV 500, or a DRX 500 instrument in CDCl_3 or C_6D_6 , using the residual peak of CHCl_3 (^1H NMR: $\delta = 7.26$ ppm, ^{13}C NMR: $\delta = 77.36$ ppm) or C_6D_6 (^1H NMR: $\delta = 7.16$ ppm, ^{13}C NMR: $\delta = 128.06$ ppm) as internal standard. Microwave reactions were carried out in a CEM Discover LabMate microwave reactor in sealed 10 mL microwave synthesis vessels. Microwave power was controlled internally; the temperature was measured using an external IR-sensor. The reaction temperature and time is given with the respective preparations. IR spectra were recorded on a Bruker Alpha-P FT-IR spectrometer. Optical rotations were measured on a Perkin-Elmer 241 polarimeter, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ values are given in $10^{-1} \text{ deg cm}^2 \text{ g}^{-1}$. Electron impact (EI) mass spectra were recorded on a Finnigan MAT 95S spectrometer (70 eV); electrospray ionisation (ESI) mass spectra on a Finnigan LTQ FT spectrometer. GS/MS spectra were recorded on a Agilent 6890 gas chromatograph, coupled with a Hewlett Packard 5973 mass selective detector, ionization energy 70 eV. Optical rotations were measured on a Perkin-Elmer 241 polarimeter. Melting points are uncorrected. Gas chromatograms were recorded on a Shimadzu GC-2010 Plus with an AOC-20i autosampler. Helium was used as the carrier gas. Temperature programs are given with the respective compounds. HPLC chromatograms were recorded on a JASCO instrument equipped with a JASCO MD-2010 Plus multiwavelength detector. Methods are given with the respective compounds. Racemic samples were prepared using the racemic catalyst, if not stated otherwise. Diastereomeric ratios were determined by ^1H NMR spectroscopy of the crude products at 300 or 500 MHz; the relative configuration of the products was determined by NOESY. Solvents used for extraction and chromatography were of technical grade and distilled prior to use. All moisture-sensitive reactions were carried out under argon in oven- and/or flame-dried glassware. Column chromatography was carried out on MN Kieselgel 60 M (Machery-Nagel, 0.040-0.063 mm), or on Fluka aluminum oxide for chromatography (Fluka, 0.05-0.15 mm). TLC analysis was carried out on precoated sheets (Merck DC Kieselgel 60 F254). Diethyl ether, THF, *n*-hexane, dioxane and toluene were distilled from sodium benzophenone ketyl; HMPA was distilled from sodium; triethyl amine, CCl_4 , DIPEA and CH_2Cl_2 were distilled from CaH_2 . $[\text{Cp}_2\text{Fe}]^+[\text{PF}_6]^-$,^[60] vinylzirconocene chloride,^[65] trimethylsilyl acetylene,^[226] diazomethane,^[227] *tert*-butylsulfinyl chloride,^[215]

cycloheptenone (**68**),^[228] 4-methylbenzenesulfinyl chloride,^[155] 4-methylbenzenesulfinyl amide (**207**),^[229] 4-nitrobenzenesulfinyl amide (**215**),^[158] *N*-*tert*-butylbenzenesulfinimidoyl chloride (**229**),^[165] Hg(OTf)₂,^[164] cyclohept-2-enol (**236**) and cyclohex-2-enol (**233**),^[230] cyclopent-2-enol (**232**),^[231] 6-(hex-1*E*-1-enyl)-6-borabicyclo-[3.2.2]nonane (**283**),^[232] RuCl(*p*-cymene)(Ts-DPEN),^[233] *O,O'*-(*S*)-(1,1'-dinaphthyl-2,2'-diyl)-*N,N*-di-(*R,R*)-1-phenylethylphosphoramidite ((*S,R,R*)-**22**) and *O,O'*-(*R*)-(1,1'-dinaphthyl-2,2'-diyl)-*N,N*-di-(*S,S*)-1-phenylethylphosphoramidite ((*R,S,S*)-**22**),^[15] *O,O'*-(*S*)-(1,1'-dinaphthyl-2,2'-diyl)-*N*-*iso*-propyl-*N*-diphenylmethyl-phosphoramidite ((*S*)-**286**),^[198] copper(I)-thiophen-2-carboxylate (CuTC),^[234] ethylzinc bromide,^[204] CuOTf·C₆H₆,^[121] *N*-(cyclohex-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**52**),^[41] *N*-(4,4-dimethylcyclopent-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**186**),^[41] *N*-(4,4-dimethyl-cyclohex-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**180**),^[41] (*E*)-*N*-(5,5-dimethylcyclopent-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**187**),^[41] (*E*)-*N*-(6,6-dimethylcyclohex-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**183**),^[41] *N*-(5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**181**),^[41] *N*-(3-methylcyclohex-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**179**),^[41] *N*-(1,3-diphenylprop-2*E*-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**137**),^[129] *N*-(5*R*-methylcyclohex-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**182**)^[41] and (*E*)-*N*-(2-bromo-4,4-dimethylcyclohex-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**189**)^[41] were prepared according to literature procedures. 4-(Methoxymethoxy)but-1-yne,^[235] and the racemic ligand *O,O'*-(1,1'-dinaphthyl-2,2'-diyl)-*N,N*-di-*iso*-propylphosphoramidite,^[236] were prepared in analogy to literature procedures. TiCl(OEt)₃ was prepared from TiCl₄ and Ti(OEt)₄ and purified by distillation.^[237] All other chemicals were of commercial origin and used as received.

II. Experiments According to Chapter C.I

General Procedure 1 (GP 1): General Procedure for the Preparation of Samples for Gas Chromatography

For the preparation of GC samples, aliquots of the reaction mixture (10 μ L) were given on a short pad of silica gel and rinsed with EtOAc (1.5 mL). The thus obtained solution was subjected to GC analysis.

General Procedure 2 (GP 2): General Procedure for the Investigation of Temperature-effects in the Conjugate Addition (according to table 1)

A 10 mL Schlenk-flask was charged with $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (6.16 mg, 12.5 μ mol), (*R*)-binap (18.7 mg, 30.0 μ mol) and THF (1.0 mL) was added, and the mixture was stirred for 1 h at rt. In parallel, a 10 mL Schlenk-flask was charged with $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ (168 mg, 650 μ mol) and THF (2.0 mL) was added followed by hex-1-yne (68.4 μ L, 600 μ mol). The mixture was stirred for 1 h at rt. Both flasks were then brought to the given reaction temperature. Cyclopentenone (**46**, 41.9 μ L, 500 μ mol) and mesitylene (10 μ L) were added to the catalyst mixture and the t_0 -sample was prepared according to GP 1. The zirconocene solution was then added at once and the reaction mixture was stirred at the given temperature for the given time. Further GC samples were prepared as described above after the given times.

GC conditions: Supelco SPB-1 column, 10 min 50 $^{\circ}\text{C}$ isothermal \rightarrow 40 K min^{-1} to 270 $^{\circ}\text{C}$ \rightarrow 5 min isothermal; 50 cm s^{-1} gas flow.

Retention times:	mesitylene	7.8 min
	3-(hex-1 <i>E</i> -enyl)cyclopentanone (71)	13.6 min
	cyclopentenone (46)	2.9 min

General Procedure 3 (GP 3): General Procedure for the Conjugate Addition of Alkenyl Zirconocenes

A 10 mL Schlenk-flask was charged with $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (6.16 mg, 12.5 μ mol), binap or segphos (30.0 μ mol) and THF (1.0 mL) were added, and the mixture was stirred for 1 h at rt. In parallel, a 10 mL Schlenk-flask was charged with $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ (168 mg, 650 μ mol) and

THF (2.0 mL) was added followed by the corresponding alkyne (600 μmol). The mixture was stirred for 1 h at rt. The corresponding enone (500 μmol) was added to the catalyst mixture followed by the zirconocene solution. The reaction mixture was stirred at rt for 1 h.

General Procedure 4 (GP 4): General procedure for conjugate addition and investigations on the trapping as trimethylsilyl enol ether (according to table 2)

The conjugate addition was performed according to GP 3 from *rac*-binap (18.7 mg, 30.0 μmol), hex-1-yne (68.4 μL , 600 μmol) and cyclopentenone (**46**, 41.9 μL , 500 μmol). Then, the reaction mixture was cooled to the given temperature, followed by the addition of the given additives. After 1 h, the given amount of Me_3SiCl was added and stirring was continued for the given time. The reaction mixture was diluted with THF (5 mL), filtered over celite, diluted with H_2O (20 mL), and extracted with pentane (3×20 mL). The combined organic phases were dried over MgSO_4 , suspended with activated charcoal (0.3 g) and filtered over celite. Solvents were removed under reduced pressure to furnish the crude silyl enol ether. The ratio of both products, **45** and **71**, was determined via ^1H NMR spectroscopy (CDCl_3 , 300 MHz) using signals at $\delta = 4.56$ ppm (1H, 2-H, **45**) and $\delta = 2.82$ ppm (1H, 3-H, **71**).

General Procedure 5 (GP 5): General procedure for conjugate addition and trapping as trimethylsilyl enol ether

The conjugate addition was performed according to GP 3. Then, the reaction mixture was cooled to -78°C followed by the addition of MeLi (0.81 mL, 1.3 mmol, 1.6 M in Et_2O). After 1 h, Me_3SiCl (0.23 mL, 1.8 mmol) was added and stirring was continued for 1 h. NEt_3 (0.84 mL, 6.0 mmol) and urea hydrogen peroxide (470 mg, 5.00 mmol) were added successively, the cooling bath was removed, and the reaction mixture was stirred for additional 16 h. The reaction mixture was diluted with THF (5 mL), filtered over celite, diluted with H_2O (20 mL), and extracted with pentane (3×20 mL). The combined organic phases were dried over MgSO_4 , suspended with activated charcoal (0.3 g) and filtered over celite. Solvents were removed under reduced pressure to furnish the respective silyl enol ether as sole product.

For determination of the *ee*, an aliquot of the crude product was hydrolyzed to the respective ketone by treatment with aq. HCl (6 M) in THF (1:9) for 1 h. The reaction mixture was then extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL), washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution and brine, dried over MgSO₄ and filtered. An aliquot of the thus obtained solution was subjected to GC analysis, for conditions and retention times, see GP 2.

Optimization of the Hydrozirconation of 1-Undecyne

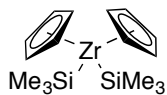
With 1.0 equiv Cp₂Zr(H)Cl: Cp₂Zr(H)Cl (129 mg, 500 μmol) was suspended in THF (2 mL), then 1-undecyne (98.7 μL, 500 μmol) was added and the suspension was stirred for 1 h at rt, then a GC sample was obtained according to GP 1. The conversion was determined by GC analysis against mesitylene as internal standard. – 89% conversion after 1 h.

With 1.1 equiv Cp₂Zr(H)Cl: Cp₂Zr(H)Cl (71.0 mg, 275 μmol) was suspended in THF (1.5 mL), then 1-undecyne (49.4 μL, 250 μmol) was added and the suspension was stirred for 1 h at rt, then a GC sample was obtained according to GP 1. The conversion was determined by GC analysis against mesitylene as internal standard. – 97% conversion after 1 h.

GC conditions: Supelco SPB-1 column, 10 min 50 °C isothermal → 40 K min⁻¹ to 270 °C → 5 min isothermal; 50 cm s⁻¹ gas flow.

Retention times:	mesitylene	7.6 min
	undec-1-ene	12.0 min
	undec-1-yne (69)	12.2 min

Bis(trimethylsilyl)zirconocene (**87**)

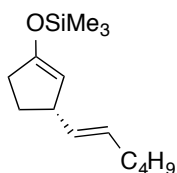


A solution of Cp₂ZrCl₂ (190 mg, 650 μmol) in THF (5 mL) was cooled to –78 °C, then treated with MeLi (0.76 mL, 1.30 mmol, 1.70 M in Et₂O), and stirred for 1 h. Me₃SiCl (214 μL, 1.68 mmol) was added afterwards, and stirring was continued for 1 h at –78 °C. The cooling bath was removed and the reaction was quenched with H₂O (10 mL). The reaction mixture was extracted with pentane (3 × 10 mL), the combined organic phases were washed with brine (10 mL), dried over MgSO₄, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure to yield the crude product as a colorless

solid. Column chromatography (neutral aluminum oxide, pentane) afforded 30 mg (13%) of $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{SiMe}_3)_2$ (**87**) as a colorless solid.

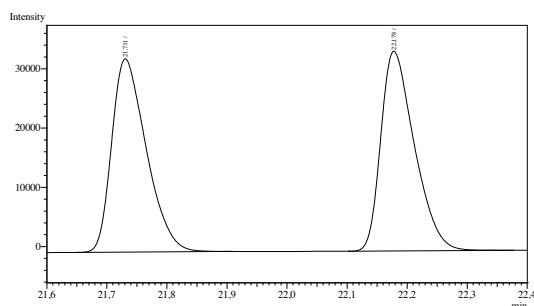
$R_f = 0.15-0.25$. – $M_p = 83-87\text{ }^\circ\text{C}$. – $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 6.14$ (s, 10H), 0.02 (s, 18H) ppm. – $^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 , 300 MHz): $\delta = 5.95$ (s, 10H), 0.16 (s, 18H) ppm. – $^{13}\text{C NMR}$ (C_6D_6 , 75.5 MHz): $\delta = 112.6$, 2.4 ppm. These analytical data are in accordance with those reported in the literature.^[59]

(3*S*)-(Hex-1*E*-enyl)-1-trimethylsilyloxycyclopent-1-ene (**45**)

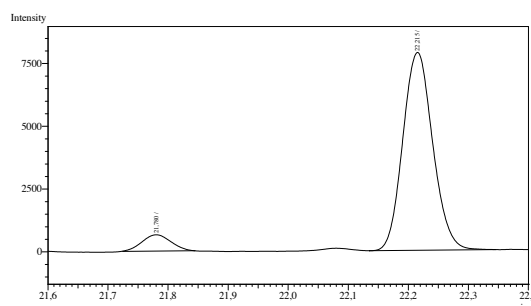


The reaction was performed according to GP 5 from $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (24.7 mg, 50.0 μmol) and (*R*)-binap (74.8 mg, 120 μmol) in THF (4.0 mL), $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ (670 mg, 2.60 mmol) and hex-1-yne (274 μL , 2.40 mmol) in THF (8 mL), and cyclopentenone (**46**, 168 μL , 2.00 mmol). Silyl trapping was performed with MeLi (3.25 mL, 5.2 mmol, 1.6 M in Et_2O), Me_3SiCl (0.89 mL, 7.0 mmol), NEt_3 (1.67 mL, 12.0 mmol) and urea hydrogen peroxide (1.08 g, 11.0 mmol) and yielded 434 mg (91%) of **45** as sole product.

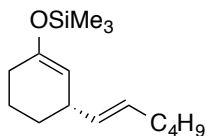
The *ee* was determined by GC analysis of the respective ketone (Cyclodextrin TA; 15 min 100 $^\circ\text{C}$ isothermal \rightarrow 5 K min^{-1} to 160 $^\circ\text{C}$, 10 min isothermal; 45 cm s^{-1} gas flow), **retention times**: 21.8 min (minor enantiomer), 22.2 min (major enantiomer): 85% *ee*. – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.38-5.34$ (m, 2H), 4.54 (dt, $^3J = 2.0$ Hz, $^4J = 1.9$ Hz, 1H), 3.19 (mc, 1H), 2.26 (mc, 2H), 2.13-1.94 (m, 3H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.37-1.26 (m, 4H), 0.88 (mc, 3H), 0.21 (s, 9H) ppm. – $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.5$, 135.5, 128.5, 106.4, 45.1, 33.4, 32.2, 32.0, 29.5, 22.4, 14.1, 0.18 ppm. – **IR (neat)**: $\tilde{\nu} = 2927$, 2870, 1743, 1702, 1124, 1032, 1020 cm^{-1} .



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	21,731	130672	49,9200	32580
2	22,178	131091	50,0800	33633
Total		261763	100,0000	66213

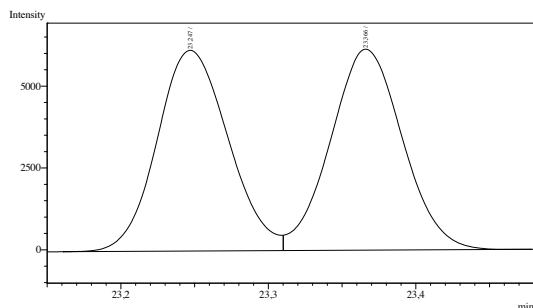


Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	21,780	2174	7,3807	645
2	22,215	27286	92,6193	7856
Total		29460	100,0000	8501

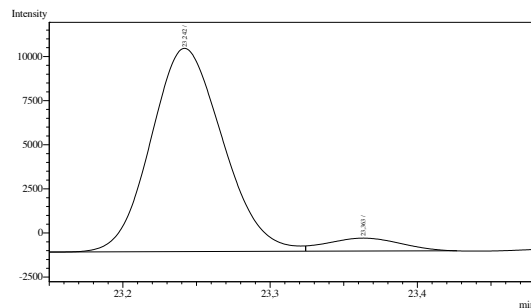
(3*S*)-(Hex-1*E*-enyl)-1-trimethylsilyloxycyclohex-1-ene (88**)**


The reaction was performed according to GP 5 from (*R*)-binap (18.7 mg, 30.0 μ mol), cyclohexenone (**7**, 48.4 μ L, 500 μ mol), and hex-1-yne (68.4 μ L, 600 μ mol) and yielded 105 mg (83%) of **88** as sole product.

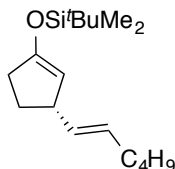
The *ee* was determined by GC analysis of the respective ketone (Cyclodextrin TA; 15 min 100 $^{\circ}$ C isothermal \rightarrow 5 K min $^{-1}$ to 160 $^{\circ}$ C, 10 min isothermal; 45 cm s $^{-1}$ gas flow), **retention times**: 23.2 min (major enantiomer), 23.4 min (minor enantiomer): 88% *ee*. – $[\alpha]_D^{20}$ = +56.4 (*c* 1.0, CHCl $_3$). – ^1H NMR (300 MHz, CDCl $_3$): δ = 5.44-5.29 (m, 2H), 4.76 (dt, 3J = 3.2, 4J = 1.5 Hz, 1H), 2.78 (m $_c$, 1H), 2.02-1.94 (m, 4H), 1.77-1.51 (m, 3H), 1.35-1.21 (m, 5H), 0.88 (m $_c$, 3H), 0.19 (s, 9H) ppm. – ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl $_3$): δ = 150.8, 135.0, 129.5, 108.1, 37.8, 32.3, 32.0, 30.0, 29.5, 22.3, 21.0, 14.1, 0.5 ppm. – **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 2958, 2926, 2856, 1658, 1252, 1185, 1016, 842, 800 cm $^{-1}$.



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	23,247	20631	49,7289	6122
2	23,366	20856	50,2711	6106
Total		41487	100,0000	12228



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	23,242	39063	93,9244	11486
2	23,363	2527	6,0756	731
Total		41590	100,0000	12217

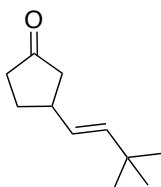
(3*S*)-(Hex-1*E*-enyl)-1-*tert*-butyldimethylsilyloxycyclopent-1-ene (89**)**


Conjugate addition was performed according to GP 3 from (*R*)-binap (18.7 mg, 30.0 μ mol), cyclopentenone (**46**, 41.9 μ L, 500 μ mol), and hex-1-yne (68.4 μ L, 600 μ mol). Then, the reaction mixture was cooled to -78 $^{\circ}$ C followed by the addition of MeLi (0.81 mL, 1.3 mmol, 1.6 M in Et $_2$ O). After 1 h, t BuMe $_2$ SiCl (271 mg, 1.8 mmol) was added and stirring was continued for 16 h while the reaction mixture warmed up naturally. The reaction mixture was diluted with THF (5 mL), filtered over celite, diluted with H $_2$ O (20 mL), and extracted with pentane (3 \times 20 mL). The combined organic phases were dried over MgSO $_4$, suspended with activated charcoal (0.3 g) and filtered over celite. Solvents were removed under reduced pressure to furnish 318 mg of the crude silyl enol ether **89**, containing a not characterized byproduct.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.40-5.29 (m, 2H), 4.55 (dt, 3J = 2.0, 4J = 1.8 Hz, 1H), 3.18 (mc, 1H), 2.25 (mc, 2H), 2.13-1.92 (m, 3H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.36-1.26 (m, 4H), 0.91 (s, 9H), 0.88 (mc, 3H), 0.15 (s, 6H) ppm. Additionally detected signals from the byproduct with their relative integral ratio: 6.17 (s, 10H), 0.89 (s, 18H), 0.01 (s, 12H) ppm.

Workup with $[\text{Cp}_2\text{Fe}]^+[\text{PF}_6]^-$: An aliquot of 47 mg was dissolved in THF (3 mL) and $[\text{Cp}_2\text{Fe}]^+[\text{PF}_6]^-$ (50 mg, 0.15 mmol) was added. After 1 h, the reaction was quenched with H_2O (1 mL), extracted with pentane (3×10 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to yield 22 mg of a yellowish oil that contained **89** and its corresponding ketone **71** in a 1:1 ratio, as well as impurities of Cp_2Fe .

3-(3,3-Dimethylbut-1E-enyl)-cyclopentanone (**94**)

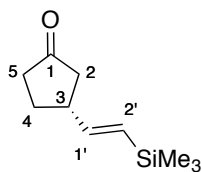


Conjugate addition was performed according to GP 3 from $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (3.08 mg, 6.25 μmol) and *rac*-binap (9.35 mg, 15.0 μmol) in THF (0.5 mL), $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ (83.9 mg, 325 μmol) and 3,3-dimethylbut-1-yne (24.6 mg, 300 μmol) in THF (1.0 mL), and cyclopentenone (**46**, 21.0 μL , 250 μmol) with mesitylene (10 μL) as internal standard. A t_0 -sample was prepared according to GP 1 before the zirconocene solution was added at once and the reaction mixture was stirred at rt for 27 h. Further GC samples were prepared as described above after the given times to monitor the conversion of **46**.

GC conditions: Supelco SPB-1 column, 10 min 50 $^\circ\text{C}$ isothermal \rightarrow 40 K min^{-1} to 270 $^\circ\text{C}$ \rightarrow 5 min isothermal; 50 cm s^{-1} gas flow.

Retention times:	mesitylene	7.8 min
	cyclopentenone (46)	2.9 min

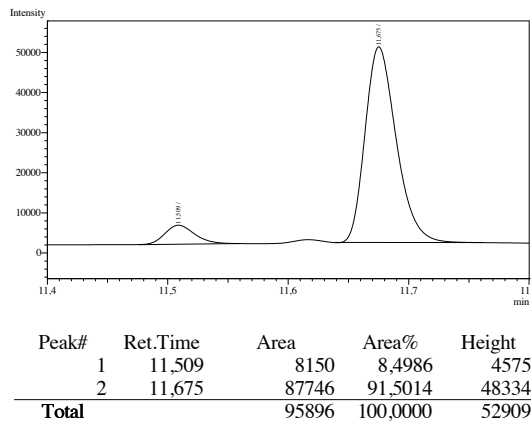
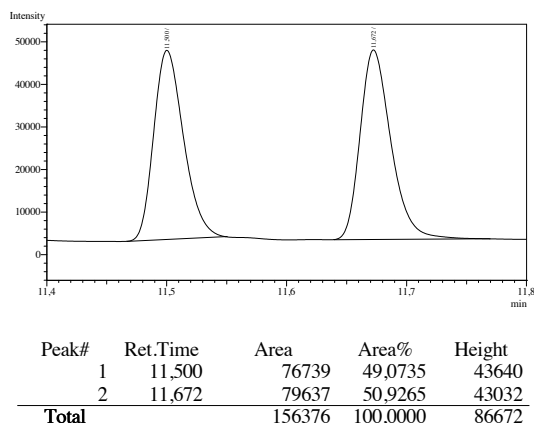
(3R)-[2-(Trimethylsilyl)vinyl]cyclopentanone (**96**)



Conjugate addition was performed according to GP 3 from (*R*)-binap (18.7 mg, 30.0 μmol), trimethylsilyl acetylene (58.9 mg, 600 μmol) and cyclopentenone (**46**, 41.9 μL , 500 μmol) with mesitylene (10 μL) as internal standard. A t_0 -sample was prepared according to GP 1 before the zirconocene solution was added at once and the reaction mixture was stirred at rt for 27 h. Further GC samples were prepared as described above after the given

times. After 48 h, the reaction mixture was poured onto H₂O (5 mL), extracted with pentane (3 × 10 mL), dried over MgSO₄, suspended with activated charcoal (0.3 g) and filtered, solvents were removed under reduced pressure. Flash chromatography over silica gel (pentane/Et₂O, 10:1) yielded 7 mg (8%) of ketone **96** as a volatile colorless oil.

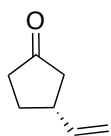
The *ee* was determined by GC analysis (Cyclodextrin TA; 4 min 80 °C isothermal → 10 K min⁻¹ to 130 °C → 20 K min⁻¹ to 170 °C, 5 min isothermal; 45 cm s⁻¹ gas flow), **retention times:** 11.5 min (minor enantiomer), 11.7 min (major enantiomer): 83% *ee*. – **R_f** = 0.73 (pentane/Et₂O, 5:1)– **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.02 (dd, ³*J* = 18.6, 6.1 Hz, 1H, 1'-H), 5.70 (dd, ³*J* = 18.6, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H, 2'-H), 2.86 (m_c, 1H, 3-H), 2.43-2.27 (m, 2H, 2-H, 5-H), 2.25-2.13 (m, 2H, 4-H, 5-H), 2.06 (m_c, 1H, 2-H), 1.79-1.67 (m, 1H, 4-H), 0.06 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ppm. – **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 218.9 (C-1), 147.9 (C-1'), 129.9 (C-2'), 44.3 (C-2), 43.0 (C-3), 38.3 (C-5), 29.4 (C-4), –1.1 (Si(CH₃)₃) ppm.



GC conditions: Supelco SPB-1 column, 10 min 50 °C isothermal → 40 K min⁻¹ to 270 °C → 5 min isothermal; 50 cm s⁻¹ gas flow.

Retention times:	mesitylene	7.8 min
	(3 <i>R</i>)-[2-(trimethylsilyl)vinyl]-1-cyclopentanone (96)	13.2 min
	cyclopentenone (46)	2.9 min

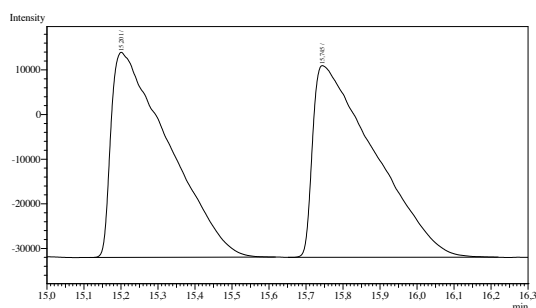
(3*R*)-Vinylcyclopentanone (**98**)



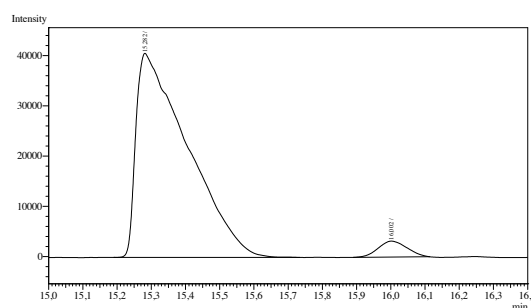
A 10 mL Schlenk-flask was charged with [Rh(cod)Cl]₂ (2.6 mg, 5.2 μmol), (*R*)-binap (7.78 mg, 12.5 μmol) and THF (1.0 mL) were added, and the mixture was stirred for 1 h at rt, then cyclopentenone (**46**, 17.5 μL, 209 μmol) and mesitylene (10 μL) were added to the catalyst mixture. A *t*₀-sample was prepared according to

GP 1 before individually prepared vinylzirconocen chloride (**97**, 59.0 mg, 209 μmol) was added and the reaction mixture was stirred at rt for 1 h, then a GC sample was prepared as described above. The racemic sample of **98** was obtained from hydrolysis of the corresponding trimethylsilyl enol ether, prepared according to a literature procedure.^[70]

The *ee* was determined by GC analysis of the respective ketone (Cyclodextrin TE; 4 min 60 °C isothermal \rightarrow 2 K min⁻¹ to 80 °C, 10 min isothermal; 45 cm s⁻¹ gas flow), **retention times**: 15.3 min (major enantiomer), 16.0 min (minor enantiomer): 92% *ee*. – Further analytical data were in accordance to those reported in the literature.^[238]

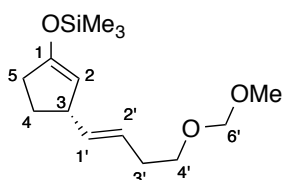


Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	15.201	495479	49.9562	45894
2	15.745	496348	50.0438	42943
Total		991827	100.0000	88837



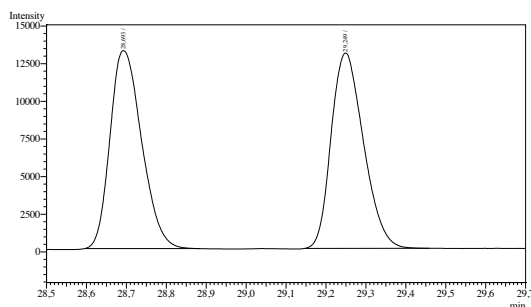
Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	15.282	425653	95.8362	40589
2	16.002	18493	4.1638	3167
Total		444146	100.0000	43756

(3*S*)-[4-(Methoxymethoxy)but-1*E*-enyl]-1-trimethylsilyloxycyclopent-1-ene (**102**)

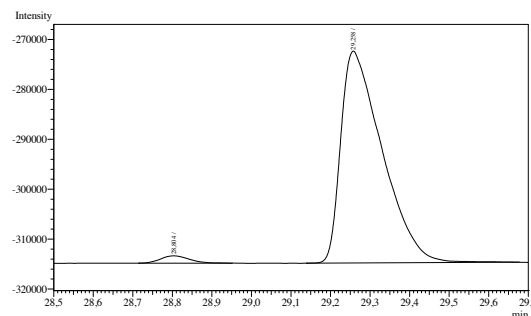


The reaction was performed according to GP 5 from (*R*)-segphos (18.3 mg, 30.0 μmol), cyclopentenone (**46**, 41.9 μL , 500 μmol) and 4-(methoxymethoxy)-but-1-yne (68.4 mg, 600 μmol) and yielded 102 mg (75%) of the title compound as a colourless oil.

The *ee* was determined by GC analysis of the respective ketone (Cyclodextrin TA; 2 min 100 °C isothermal \rightarrow 2 K min⁻¹ to 160 °C \rightarrow 10 min 160 °C isothermal; 45 cm s⁻¹ gas flow), **retention times**: 28.8 min (minor enantiomer), 29.3 min (major enantiomer): 95% *ee*. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17.1$ (*c* 1.0, CHCl₃). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.55-5.33 (m, 2H, 1'-H, 2'-H), 4.61 (s, 2H, 6'-H), 4.52 (dt, ³*J* = 1.9 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H, 2-H), 3.53 (t, ³*J* = 6.9 Hz, 2H, 4'-H), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.20 (m, 1H, 3-H), 2.31-2.22 (m, 4H, 5-H, 3'-H), 2.10-2.01 (m, 1H, 4-H), 1.52 (m, 1H, 4-H), 0.20 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ppm. – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 155.6 (C-1), 137.8 (C-1'), 124.3 (C-2'), 105.9 (C-2), 96.5 (C-6'), 67.8 (C-4'), 55.3 (OCH₃), 45.1 (C-3), 33.4 (C-5), 33.0 (C-3'), 29.3 (C-4), 0.1 (Si(CH₃)₃) ppm. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2954, 1746, 1638, 1251, 1229, 1148, 1110, 1033 cm⁻¹.

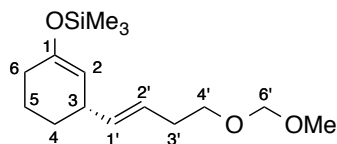


Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	28,693	72491	49,8061	13137
2	29,249	73055	50,1939	12965
Total		145546	100,0000	26102



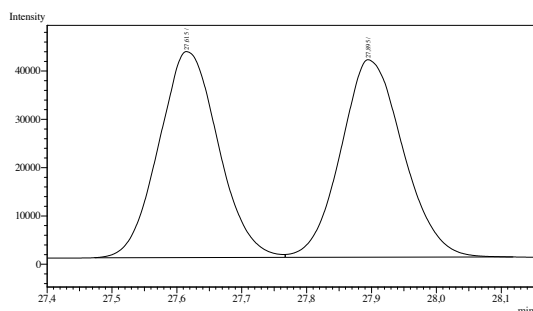
Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	28,804	7336	2,3210	1455
2	29,258	308724	97,6790	42418
Total		316060	100,0000	43873

(3*S*)-[4-(Methoxymethoxy)but-1-*E*-enyl]-1-trimethylsilyloxycyclohex-1-ene (103)

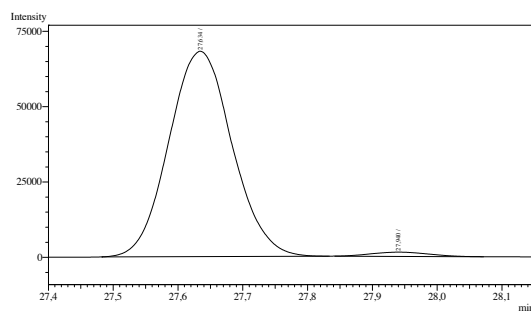


The reaction was performed according to GP 5 from (*R*)-binap (18.7 mg, 30.0 μ mol), cyclohexenone (**7**, 48.4 μ L, 500 μ mol) and 4-(methoxymethoxy)-but-1-yne (68.4 mg, 600 μ mol) and yielded 115 mg (81%) of the title compound as a colourless oil.

The *ee* was determined by GC analysis of the respective ketone (Cyclodextrin TE; 2 min 100 $^{\circ}$ C isothermal \rightarrow 2 K min^{-1} to 160 $^{\circ}$ C \rightarrow 10 min 160 $^{\circ}$ C isothermal; 45 cm s^{-1} gas flow), **retention times**: 27.6 min (major enantiomer), 27.9 min (minor enantiomer): 96% *ee*. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +48.7$ (*c* 1.0, CHCl_3). – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.50-5.35 (m, 2H, 1'-H, 2'-H), 4.75 (dt, $^3J = 3.2$, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, 2-H), 4.62 (s, 2H, 6'-H), 3.54 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 2H, 4'-H), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 2.80 (m_c , 1H, 3-H), 2.33-2.27 (m, 2H, 3'-H), 1.96 (m_c , 2H, 6-H), 1.77-1.47 (m, 3H, 4-H, 5-H), 1.31-1.22 (m, 1H, 4-H), 0.18 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm. – $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 151.0 (C-1), 137.3 (C-1'), 125.4 (C-2'), 107.6 (C-2), 96.5 (C-6), 67.9 (C-4'), 55.3 (OCH_3), 37.9 (C-3), 33.1 (C-3'), 30.0 (C-6), 29.3 (C-4), 21.0 (C-5), 0.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm. – **IR (neat)**: $\tilde{\nu}$ = 2930, 1713, 1659, 1445, 1367, 1251, 1185, 1149, 1108, 1071, 1032 cm^{-1} .

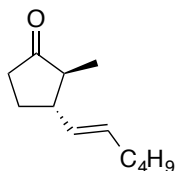


Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	27,615	272447	49,9368	42614
2	27,895	273136	50,0632	40848
Total		545583	100,0000	83462



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	27,634	463170	98,1683	68119
2	27,940	8642	1,8317	1405
Total		471812	100,0000	69524

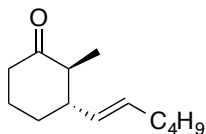
Attempted synthesis of (3*S*)-(Hex-1*E*-enyl)-(2*S*)-methylcyclopentan-1-one (105)



With HMPA and MeLi: Conjugate addition was performed according to GP 3 from (*R*)-binap (18.7 mg, 30.0 μ mol), hex-1-yne (68.4 μ L, 600 μ mol) and cyclopentenone (**46**, 41.9 μ L, 500 μ mol). The reaction mixture was then cooled to -78 $^{\circ}$ C, treated with MeLi (0.81 mL, 1.3 mmol, 1.6 M in Et₂O) and stirred at this temperature for 1 h. Then, MeI (156 μ L, 2.5 mmol) and HMPA

(1.0 mL) were added successively and stirring was continued for 10 min, before the cooling bath was replaced by an ice bath. The reaction mixture was stirred at 0 $^{\circ}$ C for additional 14 h, then diluted with MTBE (20 mL), washed with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL), H₂O (3 \times 20 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO₄ and filtered. Removal of the solvents under reduced pressure furnished 69 mg of a crude material, that contained minor amounts of hydrolyzed starting material and decomposition products.

With AgCO₂CF₃: Silyl enol ether **45** (90.0 mg, 378 μ mol) was dissolved in CH₂Cl₂ (1.0 mL) at 0 $^{\circ}$ C, then AgCO₂CF₃ (87.7 mg, 397 μ mol) and MeI (20.2 μ L, 325 μ mol) were added successively. The suspension immediately became a clear solution and then blurred spontaneously after 20 min, resulting in an ochre-colored suspension. Stirring was continued for a total of 2.5 h, then the reaction mixture was filtered over celite. Concentration under reduced pressure furnished 139 mg of a crude material, that contained hydrolyzed starting material and decomposition products.

(3*S*)-(Hex-1*E*-enyl)-(2*S*)-methylcyclohexan-1-one (67)

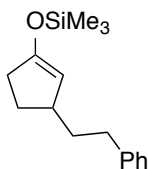
With HMPA and MeLi: Conjugate addition was performed according to GP 3 from (*R*)-binap (18.7 mg, 30.0 μ mol), hex-1-yne (68.4 μ L, 600 μ mol) and cyclohexenone (**7**, 48.4 μ L, 500 μ mol). The reaction mixture was then cooled to -78 $^{\circ}$ C, treated with MeLi (0.81 mL, 1.3 mmol, 1.6 M in Et₂O) and stirred at this temperature for 1 h. Then, MeI (156 μ L, 2.5 mmol) and HMPA (1.0 mL) were added successively and stirring was continued for 18 h while the reaction mixture was allowed to warm up naturally. The reaction mixture was then poured into MTBE (20 mL), washed with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL), H₂O (3 \times 20 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO₄ and filtered. Removal of the solvents under reduced pressure furnished 154 mg of a crude product, of which a sample was subjected to GC/MS analysis that revealed minor amounts of **67** and a dialkylated product, as well as hydrolyzed starting material (**57**) as major compound. Flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc 10:1) yielded no product.

With AgCO₂CF₃: AgCO₂CF₃ (94.8 mg, 429 μ mol) was suspended in CH₂Cl₂ (0.5 mL) at rt, then silyl enol ether **88** (90 mg, 357 μ mol) and MeI (44.5 μ L, 714 μ mol) were added successively. After 2.5 h, the reaction mixture was filtered over celite, washed with CH₂Cl₂ (5 mL) and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography over silica gel yielded 19 mg (27%) of the title compound as a colorless oil.

R_f = 0.49 (pentane/EtOAc, 20:1) – dr (*trans/cis*): 6:1 (after purification). – Analytical data were in accordance to those reported in the literature.^[48]

III. Experiments According to Chapter C.II

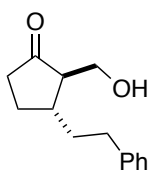
3-(2-Phenylethyl)-1-trimethylsilyloxycyclopent-1-ene (**116**)



A solution of HMPA (21 mL) and THF (100 mL) was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and treated with 2-phenylethylmagnesium bromide (55 mL, 61 mmol, 1.1 M in THF), then $(\text{CuI})_4(\text{Me}_2\text{S})_3$ (4.25 g, 4.48 mmol) was added and stirring was continued for 30 min. A mixture of Me_3SiCl (12 mL, 94 mmol) and cyclopentenone (**46**, 3.00 mL, 35.8 mmol) was added dropwise. After stirring for 1 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, NEt_3 (11 mL, 79 mmol) was added, the reaction mixture was warmed to rt and poured onto pentane (300 mL). The organic phase was washed with H_2O ($4 \times 100\text{ mL}$), dried over MgSO_4 , filtered over activated charcoal and the solvent was removed under reduced pressure to yield 9.68 g of the crude product, containing impurities from ethylbenzene. Removal of ethylbenzene under reduced pressure afforded 9.12 g (98%) of the crude title compound **116** as a colorless oil. No further purification was performed.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.33\text{--}7.28$ (m, 2H), 7.24–7.17 (m, 3H), 4.68 (dt, $^3J = 1.8\text{ Hz}$, $^4J = 1.8\text{ Hz}$, 1H), 2.70–2.60 (m, 3H), 2.35–2.28 (m, 2H), 2.16–2.04 (m, 1H), 1.75–1.59 (m, 2H), 1.57–1.45 (m, 1H), 0.23–0.21 (m, 9H) ppm. – $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.0$, 143.0, 128.5, 128.4, 125.7, 107.0, 41.7, 39.4, 34.2, 33.3, 28.4, 0.2 ppm. – **ESI-HRMS** calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{OSiNa}$: 283.1489; found: 283.1481.

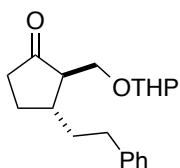
trans-2-(Hydroxymethyl)-3-(2-phenethyl)cyclopentan-1-one (**117a**)



With boron trifluoride, according to table 11: 3-(2-Phenylethyl)-1-trimethylsilyloxycyclopent-1-ene (**116**, 100 mg, 384 μmol) was treated with the given amount of $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.002 M in THF) and additional THF was added to a volume of 5 mL. Then the given amount of paraformaldehyde was added and stirring was continued for the given time at $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was poured onto saturated aqueous NaHCO_3 (5 mL), extracted with MTBE ($3 \times 10\text{ mL}$), dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to yield the crude title compound **117a**. Conversion and yield were estimated via $^1\text{H NMR}$ spectroscopy (CDCl_3 , 300 MHz) using signals at $\delta = 4.68$ (dt, $^3J = 1.8\text{ Hz}$, $^4J = 1.8\text{ Hz}$, 1H, **116**) ppm, $\delta = 3.59\text{--}3.50$ (m, 1H, **117a**) ppm, compared to the signal intensity of all aromatic protons at: $\delta = 7.18\text{--}7.00$ (m, 5H) ppm.

Via the Li-enolate: A solution of 3-(2-phenylethyl)-1-trimethylsilyloxycyclopent-1-ene (**116**, 130 mg, 499 μ mol) in THF (2 mL) was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, then MeLi (0.31 mL, 0.50 mmol, 1.6 M in Et₂O) was added and stirred for 0.5 h at this temperature. In parallel, a solution of paraformaldehyde (150 mg, 5.00 mmol) in THF (5 mL) was treated with BF₃·OEt₂ (20 μ L, 158 μ mol), heated and distillation was started. A fore-shot of 1 mL was discarded, then 1 mL of the formaldehyde containing solution was distilled into the Li-enolate containing reaction mixture. The reaction mixture was then warmed to rt, quenched by the addition of HOAc-d₁ (0.2 mL), poured onto saturated aqueous NaHCO₃ (5 mL), extracted with MTBE (3 \times 10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to yield 144 mg of the crude product. ¹H NMR analysis revealed no product formation, but complete hydrolysis of the starting material.

***trans*-3-(2-Phenylethyl)tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-cyclopentanone (**118**)**



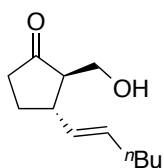
A solution of 3-(2-phenylethyl)-1-trimethylsilyloxycyclopent-1-ene (**116**, 250 mg, 960 μ mol) in THF (5 mL) was treated with BF₃·OEt₂ (24 μ L, 0.19 mmol) and paraformaldehyde (58 mg, 1.93 mmol) and then stirred for 3 h at $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was poured onto saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL), extracted with MTBE (3 \times 20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to yield 228 mg of the crude title compound **118** with a dr (*trans/cis*) of 87:13 (determined by ¹H NMR).

A solution of the crude alcohol **117a** in CH₂Cl₂ (5 mL) was treated with 3,4-dihydro-2H-pyran (283 μ L, 3.13 mmol) and PPTS (26 mg, 0.10 mmol), and the reaction mixture was stirred for 2.5 d at rt. Afterward, H₂O (50 mL) was added, and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 50 mL). The combined organic phases were washed with brine (50 mL) and dried over MgSO₄, and the solvent was removed under reduced pressure. Flash column chromatography over silica gel (pentane/EtOAc, 10:1) yielded 72 mg (25% over two steps from compound **116**) of the title compound **118** as a colorless oil.

*R*_f = 0.31 (pentane/EtOAc, 10:1). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, signals marked with „#“ belong to just one diastereomer): δ = 7.33-7.25 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 3H), 4.55 (m_c, 1H), 4.02 (dd, ²*J* = 9.9, ³*J* = 4.5 Hz, 1H#), 3.87 (dd, ²*J* = 9.9, ³*J* = 3.3 Hz, 1H#), 3.78-3.63 (m, 1H), 3.67 (dd, ²*J* = 9.9, ³*J* = 3.7 Hz, 1H#), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.48 (dd, ²*J* = 9.9, ³*J* = 3.5 Hz, 1H#), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.44-2.24 (m, 3H), 2.24-2.03 (m, 2H), 1.98-1.86 (m,

1H), 1.76-1.38 (m, 8H) ppm. – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 219.1, 218.8, 142.3, 128.52, 128.45, 128.4, 126.0, 99.2, 98.6, 64.9, 64.5, 62.1, 61.5, 55.6, 55.5, 39.0, 38.8, 38.7, 38.5, 36.8, 36.7, 33.7, 33.6, 30.52, 30.49, 27.4, 25.6, 25.5, 19.4, 19.1 ppm. – ESI-HRMS calcd. for C₁₉H₂₆O₃Na: 325.1780; found: 325.1770.

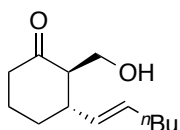
(3R)-(Hex-1E-enyl)-2R-(hydroxymethyl)cyclopentanone (114)



A 10 mL Schlenk-flask was charged with [Rh(cod)Cl]₂ (6.16 mg, 12.5 μmol), (*R*)-binap (18.7 mg, 30.0 μmol) and THF (1.0 mL) were added, and the mixture was stirred for 1 h at rt. In parallel, a 10 mL Schlenk-flask was charged with Cp₂Zr(H)Cl (168 mg, 650 μmol) and THF (2.0 mL) was added followed by hex-1-yne (68.4 μL, 600 μmol). The mixture was stirred for 1 h at rt. Cyclopentenone (**46**, 41.9 μL, 500 μmol) was added to the catalyst mixture followed by the zirconocene solution. The reaction mixture was stirred at rt for 1 h and then cooled to –78 °C. A gas stream of formaldehyde, generated by the thermal depolymerisation of paraformaldehyde, was passed into the reaction mixture for 5 min, causing a fast change of the color from brown to dark green. Then the reaction mixture was warmed to rt, poured onto a mixture of pentane (20 mL) and H₂O (20 mL) and the aqueous phase was extracted with pentane (3 × 20 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, suspended with activated charcoal (0.3 g) and filtered over celite. Solvents were removed under reduced pressure to furnish 158 mg of the crude product as an orange solid. ¹H NMR analysis revealed a complex mixture of several not characterized compounds beside minor amounts of the title compound. No purification was performed.

ESI-HRMS calcd. for C₁₂H₂₀O₂Na: 219.1356; found: 219.1357.

(3R)-(Hex-1E-enyl)-2R-(hydroxymethyl)cyclohexanone (64)

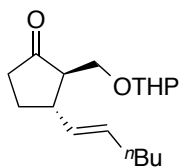


A 10 mL Schlenk-flask was charged with [Rh(cod)Cl]₂ (6.16 mg, 12.5 μmol), (*R*)-binap (18.7 mg, 30.0 μmol) and THF (1.0 mL) were added, and the mixture was stirred for 1 h at rt. In parallel, a 10 mL Schlenk-flask was charged with Cp₂Zr(H)Cl (168 mg, 650 μmol) and THF (2.0 mL) was added followed by hex-1-yne (68.4 μL, 600 μmol). The mixture was stirred for 1 h at rt. Cyclohexenone (**7**, 48.4 μL, 500 μmol) was added to the catalyst mixture followed by the

zirconocene solution. The reaction mixture was stirred at rt for 1 h and then cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A gas stream of formaldehyde, generated by the thermal depolymerisation of paraformaldehyde, was passed into the reaction mixture for 1.5 min, causing a fast change of the color from brown to dark green. Then the reaction mixture was diluted with THF (5 mL), warmed to rt over 30 min and quenched by the addition of saturated aqueous NH_4Cl (1 mL). The reaction mixture was poured onto MTBE (60 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography over silica gel yielded 5.4 mg (5%) of the title compound **64** as a colorless oil.

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$: 233.1512; found: 233.1509. – Further analytical data were in accordance to those reported in the literature.^[48]

(3*S*)-(Hex-1*E*-enyl)-(2*R*)-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)cyclopentanone (115**)**



To a solution of (3*S*)-(hex-1*E*-enyl)-1-trimethylsilyloxycyclopent-1-ene (**45**, 1.36 g, 5.70 mmol) in THF (30 mL) were added InCl_3 (630 mg, 2.84 mmol) and aqueous formaldehyde (424 μL , 37 wt% in H_2O , 5.70 mmol). The reaction mixture was stirred for 40 h at rt, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was diluted with Et_2O (20 mL) and H_2O

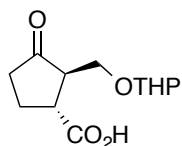
(20 mL). The aqueous phase was extracted with Et_2O ($3 \times 50\text{ mL}$). The combined organic phases were washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 , and the solvent was removed under reduced pressure to afford 1.29 g of crude (3*S*)-(hex-1*E*-enyl)-2-hydroxymethylcyclopentanone (**114**) as a yellowish oil with a dr (*trans/cis*) of 85:15 (determined by ^1H NMR).

A solution of the crude alcohol **114** (866 mg) in CH_2Cl_2 (20 mL) was treated with 3,4-dihydro-2*H*-pyran (1.04 mL, 11.5 mmol) and PPTS (96 mg, 0.38 mmol), and the reaction mixture was stirred for 1 d at rt. Afterwards, H_2O (50 mL) was added and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 ($3 \times 50\text{ mL}$). The combined organic phases were washed with brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 , and the solvent was removed under reduced pressure. Flash column chromatography over silica gel (pentane/ EtOAc 5:1) yielded 395 mg of the title compound **115** as a colorless oil. This corresponds to 37% yield over the two steps from compound **45**.

$R_f = 0.32$ (pentane/ EtOAc 10:1). – **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3 , signals marked with „#“ belong to just one diastereomer): $\delta = 5.61\text{--}5.46$ (m, 1H), $5.45\text{--}5.34$ (m, 1H), 4.56 (mc, 1H),

4.05 (dd, $^2J = 9.9$, $^3J = 3.5$ Hz, 1H#), 3.82 (dd, $^2J = 9.9$, $^3J = 3.2$ Hz, 1H#), 3.79–3.72 (m, 1H), 3.68 (dd, $^2J = 9.8$, $^3J = 3.2$ Hz, 1H#), 3.48 (mc, 1H), 3.39 (dd, $^2J = 9.9$, $^3J = 3.5$ Hz, 1H#), 2.83 (mc, 1H), 2.39–2.29 (m, 1H), 2.20–2.06 (m, 2H), 2.06–1.96 (m, 2H), 1.96–1.87 (m, 1H), 1.77–1.41 (m, 7H), 1.39–1.23 (m, 4H), 0.87 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. – ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 218.4, 218.0, 131.9, 131.8, 131.7, 99.1, 98.6, 63.6, 63.5, 61.9, 61.4, 55.5, 55.4, 42.3, 42.2, 38.7, 38.6, 32.3, 31.8, 30.52, 30.49, 28.19, 28.16, 25.6, 25.5, 22.29, 22.26, 19.4, 19.1, 14.0$ ppm. – IR (neat): $\tilde{\nu} = 2927, 2870, 1744, 1124, 1032, 1020\text{ cm}^{-1}$. – ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$: 303.1931; found: 303.1920.

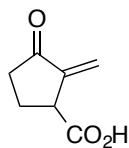
(2R)-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)cyclopentanone-(3R)-carboxylic acid (113**)**



A solution of (3*S*)-(hex-1*E*-enyl)-(2*R*)-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-cyclopentanone (**115**, 25.6 mg, 91.5 μmol) in a mixture of MeCN (1.5 mL), H_2O (1.0 mL) and CCl_4 (1.0 mL) was cooled to 0 $^\circ\text{C}$ and treated with RuCl_3 (3.8 mg, 18 μmol) and NaIO_4 (78.3 mg, 366 μmol). Stirring was continued for 30 min at 0 $^\circ\text{C}$, then activated charcoal (50 mg) was added, and the reaction mixture was filtered over Celite. The filter cake was rinsed with EtOAc (20 mL), and the filtrate was extracted with half saturated aqueous NaHCO_3 (3×5 mL). The combined aqueous phases were acidified with HCl (6 M) to pH 2 and extracted with EtOAc (3×10 mL), and the combined organic phases were dried over MgSO_4 . The solvents and valeric acid were removed under reduced pressure to yield 12 mg (54%) of the title compound **113** as highly viscous, yellowish oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , RCO_2H not observed, signals marked with „#“ belong to just one diastereomer): $\delta = 4.61\text{--}4.55$ (m, 1H), 4.08 (dd, $^2J = 10.0$, $^3J = 4.5$ Hz, 1H#), 3.97 (dd, $^2J = 9.9$, $^3J = 3.4$ Hz, 1H#), 3.88–3.71 (m, 1H), 3.76 (dd, $^2J = 9.9$, $^3J = 3.2$ Hz, 1H#), 3.60 (dd, $^2J = 10.0$, $^3J = 3.7$ Hz, 1H#), 3.50 (mc, 1H), 3.34–3.22 (m, 1H), 2.64 (mc, 1H), 2.54–2.33 (m, 2H), 2.31–2.14 (m, 1H), 2.11–1.95 (m, 1H), 1.76–1.43 (m, 6H) ppm. – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 215.9, 215.6, 179.6, 179.4, 99.5, 98.7, 64.9, 64.7, 62.5, 61.7, 52.4, 52.1, 43.7, 43.6, 38.3, 38.2, 30.44, 30.38, 25.42, 25.36, 24.73, 24.67, 19.5, 19.1$ ppm. – IR (neat): $\tilde{\nu} = 2944, 1733, 1706, 1020, 752\text{ cm}^{-1}$. – ESI-MS, m/z (%): 265 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 141 (21) $[\text{M} - \text{OTHP}]^+$. ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Na}$: 265.1046; found: 265.1048.

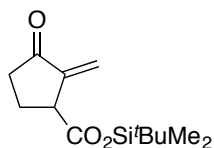
2-Methylenecyclopentanone-3-carboxylic acid (Sarkomycin, **42**)



A 10 mL CEM microwave synthesis vessel was charged with a solution of *trans*-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)cyclopentanone-3-carboxylic acid (**113**, 54.0 mg, 223 μ mol) in acetone (2 mL), and ion-exchange resin Lewatit K2611 (200 mg) was added. The vessel was sealed, and the reaction was carried out in the microwave reactor (60 °C, 1 h, 60 W max.). Afterward, the ion-exchange resin was filtered off, EtOAc (10 mL) was added, and acetone was removed under reduced pressure. The organic phase was extracted with aqueous NaHCO₃ solution (5 w/w, 3 \times 10 mL), and the combined aqueous phases were extracted with EtOAc (10 mL), acidified with aqueous HCl (6 M) to pH 2, and then extracted with Et₂O (4 \times 15 mL). After being dried over Na₂SO₄, the solvent was evaporated at a pressure of 0.02 mbar at –40 °C to –50 °C. The residue was dissolved in CDCl₃ for NMR analysis, and thorough concentration of the NMR sample after the measurements yielded 27 mg (86%) of the title compound **42** as a rapidly polymerizing oil.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 6.22 (d, ²*J* = 2.7 Hz, 1H), 5.69 (d, ²*J* = 2.4 Hz, 1H), 5.64 (bs, 1H), 3.82–3.73 (m, 1H), 2.67–2.14 (m, 4H) ppm. – **¹³C NMR** (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 204.4, 178.0, 141.9, 121.3, 45.7, 36.7, 23.0 ppm. – **ESI-MS**, *m/z* (%): 139 (100) [M – H][–], 279 (83) [dimer – H][–]. – **ESI-HRMS** calcd. for C₇H₇O₃: 139.0401; found: 139.0400.

tert-Butyldimethylsilyl 2-methylenecyclopentanone-3-carboxylate (**121**)

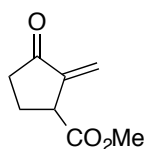


A 10 mL CEM microwave synthesis vessel was charged with a solution of *trans*-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)cyclopentanone-3-carboxylic acid (**113**, 40.5 mg, 167 μ mol) in acetone (2 mL), and ion-exchange resin Lewatit K2611 (200 mg) was added. The vessel was sealed, and the reaction was carried out in the microwave reactor (60 °C, 1 h, 60 W max.). Afterward, the ion-exchange resin was filtered off, EtOAc (10 mL) was added, and acetone was removed under reduced pressure. The organic phase was extracted with aqueous NaHCO₃ solution (5 w/w, 3 \times 5 mL), and the combined aqueous phases were extracted with EtOAc (10 mL), acidified with aqueous HCl (6 M) to pH 2, and then extracted with Et₂O (4 \times 5 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and concentrated to a remaining volume of 6 mL. NEt₃ (23.3 μ L, 167 μ mol) and ^tBuMe₂SiCl (25.2 mg, 167 μ mol) were added subsequently and the reaction mixture was stirred for 17 h at rt. Aqueous NaHCO₃ solution

(5 w/w, 0.5 mL) was added and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 × 5 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to yield 84 mg of the crude product. Flash column chromatography over silica gel caused partially hydrolysis and decomposition.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 6.17 (d, ²J = 2.7 Hz, 1H), 5.61 (d, ²J = 2.4 Hz, 1H), 3.72 (m_c, 1H), 2.64-2.13 (m, 4H), 0.94 (s, 9H), 0.27 (s, 6H) ppm. – **ESI-HRMS** calcd. for C₁₃H₂₂O₃SiNa: 277.1230; found: 277.1228.

Methyl 2-methylenecyclopentanone-3-carboxylate (**109**)



With CH₂N₂: A 10 mL CEM microwave synthesis vessel was charged with a solution of *trans*-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)cyclopentanone-3-carboxylic acid (**113**, 58 mg, 239 μmol) in acetone (2 mL), and ion-exchange resin Lewatit K2611 (200 mg) was added. The vessel was sealed, and the reaction was carried out in the microwave reactor (60 °C, 1 h, 60 W max.). Afterward, the ion-exchange resin was filtered off, EtOAc (10 mL) was added, and acetone was removed under reduced pressure. The organic phase was extracted with aqueous NaHCO₃ solution (5%, 3 × 5 mL), and the combined aqueous phases were extracted with EtOAc (10 mL), acidified with aqueous HCl (6 M) to pH 2, and then extracted with Et₂O (4 × 5 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and concentrated to a remaining volume of 10 mL. The solution was then cooled to –10 °C and a solution of CH₂N₂ in Et₂O was added dropwise until the yellowish color remained for more than 1 min. The solvent was removed under reduced pressure to yield 43 mg of the crude product as a yellowish oil. ¹H NMR spectroscopy revealed a complex mixture of not characterized products.

With Me₃OBf₄: A 10 mL CEM microwave synthesis vessel was charged with a solution of *trans*-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)cyclopentanone-3-carboxylic acid (**113**, 38.2 mg, 158 μmol) in acetone (1.5 mL), and ion-exchange resin Lewatit K2611 (200 mg) was added. The vessel was sealed, and the reaction was carried out in the microwave reactor (60 °C, 1 h, 60 W max.). Afterward, the ion-exchange resin was filtered off, the filtrate was treated with DIPEA (40.2 μL, 236 μmol) and Me₃OBf₄ (35.1 mg, 237 μmol), and the reaction mixture was stirred for 1 h at rt. Then, H₂O (10 mL) was added, the aqueous phase was extracted with Et₂O (4 × 5 mL), the combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. Flash column chromatography over silica gel

(pentane/Et₂O, 1:1) afforded 14 mg (58%) of the title compound **109** as colorless oil.

R_f = 0.46 (pentane/Et₂O, 1:1). – **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.17 (d, ²*J* = 2.7 Hz, 1H), 5.60 (d, ²*J* = 2.4 Hz, 1H), 2.64-2.51 (m, 1H), 2.42-2.35 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H) ppm. – **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 204.6, 173.0, 142.5, 120.6, 52.5, 46.0, 36.8, 23.2 ppm. – **ESI-HRMS** calcd. for C₈H₁₀O₃Na: 177.0522; found: 177.0529.

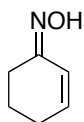
IV. Experiments According to Chapter D.I

General Procedure for the preparation of oximes (GP 6):

To a solution of the respective enone (500 mg, 1.00 equiv.) in MeOH/H₂O (9:1, 5.0 mL) in a 10 mL microwave reaction vessel were added hydroxylamine hydrochloride (1.1 equiv.) and sodium acetate (1.2 equiv.). The vessel was sealed, and the mixture was heated in a microwave reactor at 135 °C for 5 min and then cooled to rt.

The reaction mixture was poured into H₂O (10 mL) and extracted with CHCl₃ (3 × 10 mL). The combined organic phases were washed with saturated NaHCO₃ (3 × 10 mL), dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure to yield the crude oxime.

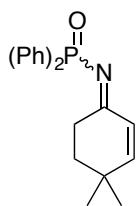
Cyclohexenone oxime (**192**)



Preparation according to GP 6, in total using cyclohexenone (**7**, 1.00 g, 10.4 mmol), hydroxylamine hydrochloride (796 mg, 11.5 mmol) and sodium acetate (1.03 g, 12.6 mmol) furnished the crude oxime with a with a *E/Z* ratio of 70:30 (determined by ¹H NMR spectroscopy). Recrystallization from *n*-hexane yielded 949 mg (82%) of the title compound **192** as amber-colored needles.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ NOH not observed, signals marked with „#“ belong to just one isomer): δ = 6.81# (dt, ³*J* = 10.3, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1H), 6.34# (dt, ³*J* = 10.3, 4.0 Hz,), 6.25# (dt, ³*J* = 10.1, 4.1 Hz, 1H), 6.12# (dt, ³*J* = 10.1, ⁴*J* = 1.9 Hz, 1H), 2.62# (t, ³*J* = 6.7 Hz, 2H), 2.39# (m_c, 2H), 2.18-2.14 (m, 2H), 1.84# (m_c, 2H), 1.75# (m_c, 2H) ppm. – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃, quarternary carbon not observed, signals marked with „#“ belong to the minor isomer): δ = 139.9#, 136.6, 124.5, 117.1#, 28.5#, 26.4#, 25.2, 22.5#, 22.3, 20.9 ppm. – Further analytical data were in accordance to those reported in the literature.^[152]

N-(4,4-Dimethylcyclohex-2-en-1-ylidene)diphenylphosphinamide (**170**)



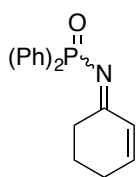
A solution of hydroxylamine hydrochloride (1.10 g, 15.8 mmol) and sodium acetate (1.30 g, 15.9 mmol) in H₂O (13 mL) and MeOH (12 mL) was warmed to 60 °C. Then 4,4-dimethylcyclohexenone (**191**, 1.00 g, 8.05 mmol) was added, and the resulting colorless suspension was treated with MeOH (2 mL) until the reaction mixture cleared up. Stirring was continued for 16 h at 60 °C, the

reaction mixture was cooled to rt, poured onto H₂O (40 mL), and extracted with diethyl ether (3 × 40 mL). The combined organic phases were washed with saturated NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to furnish 904 mg of the crude oxime.

A solution of the crude oxime in CH₂Cl₂ (60 mL) and *n*-hexane (60 mL) was cooled to –40 °C, and NEt₃ (900 µL, 6.50 mmol) and PPh₂Cl (1.43 g, 6.50 mmol) were added dropwise. The resulting suspension was stirred for 2 h, then cooled to –78 °C and filtered under inert atmosphere. Removal of the solvent under reduced pressure furnished the crude ketimine that was purified by column chromatography on silica gel (pentane/EtOAc, 1:1) to yield ketimine **170** (1.69 g, 63%) as a pale yellow oil with a *E/Z* ratio of 50:50 (determined by ¹³C NMR) that crystallized in the freezer.

R_f = 0.27 (pentane/EtOAc, 1:1). – **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.94-7.86 (m, 4H), 7.46-7.36 (m, 6H), 6.58 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 2.93 (td, *J* = 6.7, 2.4 Hz, 2H), 1.74 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.10 (s, 6H) ppm. – **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 182.4, 182.3, 157.10, 157.09, 135.9, 134.2, 131.7, 131.6, 131.29, 131.25, 128.5, 128.3, 127.5, 127.2, 36.1, 32.5, 32.4, 32.2, 27.8, 14.3 ppm. – **ESI-HRMS** calcd. for C₂₀H₂₃NOP [M+H]⁺: 324.1512; found 324.1510.

***N*-(Cyclohex-2-en-1-ylidene)diphenylphosphinamide (193)**



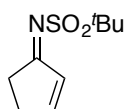
Oxime preparation according to GP 6, in total using cyclohexenone (**7**, 1.00 g, 10.4 mmol), hydroxylamine hydrochloride (796 mg, 11.4 mmol) and sodium acetate (1.03 g, 12.6 mmol), furnished 1.11 g of the crude oxime.

A solution of the crude oxime in CH₂Cl₂ (100 mL) and *n*-hexane (100 mL) was cooled to –40 °C, and NEt₃ (1.39 mL, 10.0 mmol) and PPh₂Cl (2.21 g, 10.0 mmol) were added dropwise. The resulting suspension was stirred for 2 h, then cooled to –78 °C, and filtered under inert atmosphere. Removal of the solvent under reduced pressure furnished the crude ketimine that was purified by recrystallization (*n*-hexane/toluene, 1:1) to yield ketimine **193** (1.21 g, 39%) as an off-white solid with a *E/Z* ratio of 50:50 (determined by ¹³C NMR).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.93-7.85 (m, 4H), 7.46-7.36 (m, 6H), 6.77-6.74 (m, 2H), 2.87 (ddd, *J* = 7.3, 6.0, 2.3 Hz, 2H), 2.29-2.23 (m, 2H), 1.89 (tt, *J* = 6.1, 6.1 Hz, 2H) ppm. – **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 182.7, 182.6, 147.85, 147.83, 135.9, 134.2, 131.7, 131.6,

131.3, 131.2, 130.4, 130.1, 128.4, 128.3, 35.9, 35.7, 25.7, 22.5 ppm. – **ESI-HRMS** calcd. for $C_{18}H_{19}NOP$ $[M+H]^+$: 296.1199; found 296.1195.

***N*-(Cyclopent-2-en-1-ylidene)-*tert*-butanesulfonamide (196)**

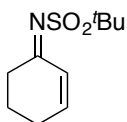


Oxime preparation according to GP 6, in total using cyclopentenone (**46**, 1.50 g, 18.3 mmol), hydroxylamine hydrochloride (1.40 g, 20.1 mmol) and sodium acetate (1.80 g, 22.0 mmol), furnished 1.93 g of the crude product.

A solution of the crude cyclopentenone oxime (**194**, 1.00 g) and NEt_3 (2.13 mL, 15.4 mmol) in diethyl ether (20 mL) was cooled to $-35\text{ }^{\circ}C$. Then, *tert*-butylsulfinyl chloride (1.44 g, 10.3 mmol) was added dropwise and the resulting suspension was stirred at $-35\text{ }^{\circ}C$ for 1 h. Afterwards, the reaction mixture was allowed to warm up to rt and stirred for 17 h. The reaction mixture was subjected to flash column chromatography on silica gel and rapidly eluted with pentane/EtOAc (10:1) to yield ketimine **196** (385 mg, 20%) as an ochre-colored solid with a *E/Z* ratio of 70:30 (determined by 1H NMR).

R_f = 0.21 (pentane/EtOAc, 10:1). – 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, „#“ denotes minor isomer peaks): δ = 7.49- 7.43 (m, 1H), 7.24# (dt, J = 5.7, 2.1 Hz, 1H), 6.36 (dt, J = 5.5, 2.1 Hz, 1H), 3.12-3.09 (m, 2H), 2.81-2.65 (m, 2H), 1.47 (s, 9H) ppm. – ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$, „#“ denotes minor isomer peaks): δ = 193.3, 191.9#, 163.6#, 162.0, 135.3, 130.5#, 58.3, 34.5#, 33.0, 31.4, 29.8#, 24.0 ppm. – **ESI-HRMS** calcd. for $C_9H_{15}NO_2SNa$ $[M+Na]^+$: 224.0716; found 224.0715.

***N*-(Cyclohex-2-en-1-ylidene)-*tert*-butanesulfonamide (197)**



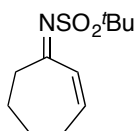
Oxime preparation according to GP 6, in total using cyclohexenone (**7**, 1.50 g, 15.6 mmol), hydroxylamine hydrochloride (1.19 g, 17.1 mmol) and sodium acetate (1.54 g, 18.8 mmol), furnished 1.70 g of crude product.

The crude oxime **192** was dissolved in diethyl ether (30 mL), NEt_3 (3.18 mL, 23.0 mmol) was added, and the solution was cooled to $-35\text{ }^{\circ}C$. Then, *tert*-butylsulfinyl chloride (4.28 g, 30.6 mmol) was added dropwise and the resulting suspension was stirred at $-35\text{ }^{\circ}C$ for 1.5 h before the cooling bath was removed. Stirring was continued for 16 h, and the reaction mixture was then filtered over celite and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography on silica gel (pentane/EtOAc, 5:1) furnished

ketimine **197** (1.62 g, 48%) as a pale yellow oil with a *E/Z* ratio of 62:38 (determined by ^1H NMR) that crystallized in the freezer.

R_f = 0.38 (pentane/EtOAc, 5:1). – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , „#“ denotes minor isomer peaks): δ = 7.12# (dt, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 6.90-6.80 (m, 1H), 6.12 (dt, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.04 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.51# (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.35-2.25 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.42 (s, 9H) ppm. – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3 , „#“ denotes minor isomer peaks): δ = 180.7, 178.7#, 150.4#, 149.8, 130.2, 124.5#, 58.7, 35.5#, 31.5, 26.0#, 25.2, 23.9, 22.2#, 21.5 ppm. – ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 216.1053; found 216.1054.

N-(Cyclohept-2-en-1-ylidene)-*tert*-butanesulfonamide (**198**)

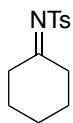


Oxime preparation according to GP 6, in total using cycloheptenone (**68**, 1.90 g, 17.3 mmol), hydroxylamine hydrochloride (1.32 g, 19.0 mmol) and sodium acetate (1.71 g, 20.8 mmol), furnished 1.60 g of the crude product.

A solution of the crude cycloheptenone oxime (**195**, 641 mg) and NEt_3 (1.06 mL, 7.66 mmol) in diethyl ether (10 mL) was cooled to $-35\text{ }^\circ\text{C}$. Then, *tert*-butylsulfinyl chloride (718 mg, 5.13 mmol) was added dropwise and the resulting suspension was stirred at $-35\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h. The reaction mixture was allowed to warm up to rt and stirred for 17 h. The reaction mixture was subjected to flash column filtration over silica gel and rapidly eluted with pentane/EtOAc (10:1) to yield the crude product. Purification by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) furnished ketimine **198** (404 mg, 25%) as a purple solid with a *E/Z* ratio of 56:44 (determined by ^1H NMR).

R_f = 0.23 (CH_2Cl_2). – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , asterisk denotes minor isomer peaks): δ = 7.08* (d, J = 11.8 Hz, 1H), 6.69-6.57 (m, 1H), 6.15 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.19 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.67* (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.48-2.38 (m, 2H), 1.92-1.73 (m, 4H), 1.46 (s, 9H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 186.2, 183.4*, 148.6, 133.3, 127.7*, 58.9, 40.7*, 36.5, 29.9, 29.2*, 26.2, 25.8*, 24.2*, 24.0, 23.2. – ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 252.1029; found 252.1024.

N-Cyclohexylidene-4-methylbenzenesulfonamide (**165**)

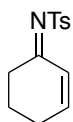


The yields of the reactions were calculated via ^1H NMR spectroscopy (CDCl_3 , 300 MHz) using signals at $\delta = 7.87\text{--}7.72$ (2H, low-field shifted Ts-signals of all compounds) ppm and $\delta = 1.95$ (m_c , 2H, **165**) ppm.

With 4-methylbenzenesulfinyl chloride: A solution of cyclohexanone oxime (200 mg, 1.77 mmol) in diethyl ether (5.0 mL) was treated with NEt_3 (269 μL , 1.95 mmol), stirred for 50 min and cooled to -15°C . Then 4-methylbenzenesulfinyl chloride (309 mg, 1.77 mmol) was added and stirring was continued for 15 min at this temperature, before the cooling bath was removed and stirring was continued for 1.5 h. The reaction mixture was filtered and the solvent was removed under reduced pressure to yield 610 mg of the crude product. No purification was performed. – Calculated yield 59%.

With p-toluenesulfonyl cyanide: A solution of cyclohexanone oxime (56.5 mg, 499 μmol) in CCl_4 (5.0 mL) was cooled to -23°C and treated with NEt_3 (138 μL , 991 μmol), then p-toluenesulfonyl cyanide (181 mg, 1.00 mmol) was added. The resulting reaction mixture was stirred at -23°C for 1.5 h, then warmed to rt and further stirred for 16 h. Filtration of the reaction mixture and concentration of the filtrate afforded 320 mg of the crude product. No purification was performed. – Calculated yield 30%.

N-(Cyclohex-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**52**)



With 4-methylbenzenesulfinyl chloride: A solution of cyclohexenone oxime (**192**, 200 mg, 1.80 mmol) in diethyl ether (5.0 mL) was treated with NEt_3 (269 μL , 1.95 mmol), stirred for 50 min and cooled to -15°C . Then 4-methylbenzenesulfinyl chloride (315 mg, 1.80 mmol) was added and stirring was continued for 15 min at this temperature, before the cooling bath was removed and stirring was continued for 1.5 h. The reaction mixture was filtered and the solvent was removed under reduced pressure to yield 666 mg of the crude product. ^1H NMR spectroscopy of the crude product revealed no product formation, but major decomposition of the starting material.

With p-toluenesulfonyl cyanide: A solution of cyclohexenone oxime (**192**, 55.5 mg, 500 μmol) in CCl_4 (5.0 mL) was cooled to -23°C and treated with NEt_3 (139 μL , 1.00 mmol), then p-toluenesulfonyl cyanide (181 mg, 1.00 mmol) was added. The resulting reaction mixture was stirred at -23°C for 1.5 h, then warmed to rt and further stirred for 16 h. Filtration of the reaction mixture and concentration of the filtrate afforded 126 mg of the crude product. ^1H

NMR spectroscopy of the crude product revealed no product formation, but major decomposition of the starting material.

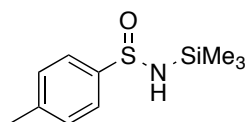
With p-toluenesulfonyl isocyanate (according to table 14): To a solution of cyclohexenone (**7**, 96.1 mg, 1.00 mmol) in the respective solvent was added *p*-toluenesulfonyl isocyanate (197 mg, 1.00 mmol). The reaction mixture was heated to the given temperature and stirred for the given time. The reaction mixture was then poured onto a mixture of NaHCO₃ (200 mg) in MTBE (20 mL) and acetone (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. – No product formation was observed.

From N-(cyclohex-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfinamide (206): To a solution of *N*-(cyclohex-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfinamide (**206**, 80.0 mg, 343 μmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) was added freshly recrystallized, water-free *m*CPBA (59.4 mg, 343 μmol) and the reaction mixture was stirred for 17 min. Then additional *m*CPBA (14.8 mg, 85.7 μmol) was added, stirring was continued for 8 min and then reaction mixture was poured onto saturated aqueous NaHCO₃ (5 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography over silica gel yielded 38 mg (44%) of ketimine **52** as a colorless solid with a *E/Z* ratio of 62:38 (determined by ¹H NMR).

From N-(cyclohex-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (235, according to table 16, entry 2): To a solution of *N*-(cyclohex-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**235**, 788 mg, 3.14 mmol) in 1,4-dioxane (25 mL) was added SeO₂ (453 mg, 4.08 mmol) and the resulting suspension was stirred at 80 °C for 3 h. The reaction mixture was poured onto saturated aqueous NaHCO₃ (100 mL), extracted with diethyl ether (3 × 100 mL), the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. Flash column chromatography over silica gel (pentane/EtOAc, 10:1) yielded 77 mg (10%) of ketimine **52** as a colorless oil. In addition, 60 mg (8%) of the starting material **235** were isolated.

*R*_f = 0.26 (CH₂Cl₂). – Analytical data were in accordance to those reported in the literature.^[41]

N-(Trimethylsilyl)-4-methylbenzenesulfinamide (**208**)

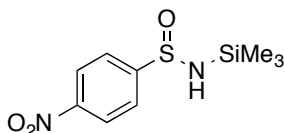


4-Methylbenzenesulfinamide (1.00 g, 6.44 mmol) was dissolved in THF (10 mL), then NEt₃ (987 μL, 7.09 mmol) and Me₃SiCl (813 μL, 6.44 mmol) were added subsequently. Stirring was continued for 1 h,

then CH₂Cl₂ (10 mL) was added, the reaction mixture was filtered under argon and the filtrate was diluted with *n*-hexane (15 mL). The solution was heated to reflux, filtered under argon and the filtrate was concentrated under reduced pressure to yield 1.29 g (88%) of the virtually pure amide **208**.

¹H NMR (300 MHz; C₆D₆): δ = 7.68 (m_c, 2H), 6.93 (m_c, 2H), 3.60 (bs, 1H), 2.00 (s, 3H), 0.07 (s, 9H) ppm. – **¹³C NMR** (75.5 MHz; C₆D₆): δ = 148.1, 140.5, 129.6, 125.7, 21.9, 0.6 ppm.

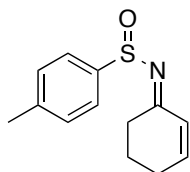
***N*-(Trimethylsilyl)-4-nitrobenzenesulfinamide (216)**



4-Nitrobenzenesulfinamide (2.34 g, 12.6 mmol) was dissolved in THF (50 mL), then NEt₃ (1.91 mL, 13.7 mmol) and Me₃SiCl (1.67 mL, 13.2 mmol) were added subsequently. Stirring was continued for 1 h, then CH₂Cl₂ (25 mL) was added, the reaction mixture was filtered under argon and the filtrate was concentrated under reduced pressure to yield a quantitative amount of the amide **216** as a highly viscous oil, containing minor impurities from THF and NEt₃. No purification was performed.

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ = 8.34 (m_c, 2H), 7.86 (m_c, 2H), 4.04 (bs, 1H), 0.33 (s, 9H) ppm.

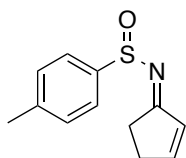
***N*-(Cyclohex-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfinamide (206)**



In a NMR tube with a sealed capillary tube, containing D₂O for signal locking, a solution of cyclohexenone (**7**, 48.4 μL, 500 μmol) in CH₂Cl₂ was treated with Ti(OEt)₄ (228 mg, 1.00 mmol) and *N*-(trimethylsilyl)-4-methylbenzenesulfinamide (**208**, 227 mg, 1.00 mmol). The reaction mixture was stirred for 6 d at 30 °C and reaction progress was monitored via ¹H NMR spectroscopy. The reaction mixture was poured into a mixture of MTBE (20 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ (0.5 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Flash column chromatography over silica gel (pentane/EtOAc, 1:1) yielded 83 mg (71%) of ketimine **206** as a colorless solid with a *E/Z* ratio of 59:41 (determined by ¹H NMR).

$R_f = 0.34$ (pentane/EtOAc, 1:1). – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3 , „#“ denotes minor isomer peaks): $\delta = 7.62$ (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.07 (dt, $J = 10.2, 1.9$ Hz, 1H#), 6.74–6.62 (m, 1H), 6.19 (dt, $J = 10.0, 1.8$ Hz, 1H), 3.16–3.06 (m, 1H), 2.67 (ddd, $J = 16.9, 8.1, 6.1$ Hz, 1H), 2.56–2.50 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.32–2.22 (m, 2H), 1.92–1.84 (m, 2H) ppm. – $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3 , „#“ denotes minor isomer peaks): $\delta = 175.4, 173.9\#, 147.4, 145.8, 143.4\#, 141.8\#, 130.0\#, 129.8, 125.0, 124.8\#, 35.7\#, 31.1, 26.0\#, 25.1, 22.2\#, 21.7, 21.5$ ppm. – **ESI-HRMS** calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NOSNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 256.0767; found 256.0767.

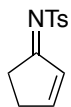
***N*-(Cyclopent-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfinamide (209)**



To a solution of cyclopentenone (**46**, 1.9 mL, 22 mmol) in CH_2Cl_2 (22 mL) were added $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (5.02 g, 22.0 mmol) and *N*-(trimethylsilyl)-4-methylbenzenesulfinamide (**208**, 5.0 g, 22 mmol) and the reaction mixture was stirred at 30 °C for 5 d. The reaction mixture was poured into a mixture of MTBE (150 mL) and sat aqueous NaHCO_3 (7 mL), dried over MgSO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography over silica gel (pentane/EtOAc, 1:1) yielded 720 mg (15%) of ketimine **209** as a colorless solid with a *E/Z* ratio of 59:41 (determined by $^1\text{H NMR}$).

$R_f = 0.27$ (pentane/EtOAc, 1:1). – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3 , „#“ denotes minor isomer peaks): $\delta = 7.65$ (m, 2H), 7.62 (m, 2H#), 7.31–7.27 (m, 2H), 7.25–7.20 (m, 1H#), 7.17–7.13 (m, 1H), 6.34–6.31 (m, 1H), 3.20–3.12 (m, 1H), 2.79 (dt, $J = 5.1, 2.5$ Hz,), 2.74–2.67 (m, 2H), 2.59–2.55 (m, 1H), 2.37 (s, 3H) ppm. – $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3 , „#“ denotes minor isomer peaks): $\delta = 187.8, 185.8\#, 159.3\#, 157.0, 143.7\#, 143.5, 141.7, 141.4\#, 135.0, 129.8, 129.7\#, 128.2\#, 124.9, 124.7\#, 34.4\#, 32.4, 30.4, 29.3\#, 21.4$ ppm. – **ESI-HRMS** calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NOSNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 242.0610; found 242.0609.

***N*-(Cyclopent-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (184)**



With mCPBA: To a solution of *N*-(cyclopent-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfinamide (**209**, 71.0 mg, 324 μmol) in CH_2Cl_2 (3.0 mL) was added freshly recrystallized, water-free *mCPBA* (84.0 mg, 486 μmol) and the reaction mixture was stirred for 13 min before the reaction mixture was poured onto saturated aqueous NaHCO_3 (5 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL). The combined organic phases were

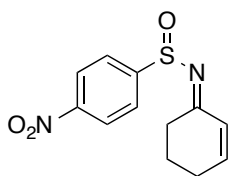
dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to yield 73 mg (96%) of virtually pure ketimine **184** with a *E/Z* ratio of 69:31 (determined by ¹H NMR). Attempted column chromatography over aluminum oxide (CH₂Cl₂, Brockmann activity III) caused decomposition.

With SeO₂ (according to table 16, entry 4): A solution of *N*-(cyclopent-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**234**, 100 mg, 421 μmol) in 1,4-dioxane (5.0 mL) was treated with SeO₂ (793 μmol) and the resulting suspension was stirred at 80 °C for 20 h. The reaction mixture was poured onto saturated aqueous NaHCO₃ (25 mL), extracted with diethyl ether (3 × 20 mL), the combined organic phases were washed with brine and dried over MgSO₄, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure to furnish 97 mg of a highly viscous dark brown oil. ¹H NMR spectroscopy revealed no product formation.

With N-tert-butylbenzenesulfinimidoyl chloride (according to table 17, entry 4): A solution of *N*-(cyclopent-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**234**, 50.0 mg, 211 μmol) in THF (2.0 mL) was treated with NaH (12.7 mg, 317 μmol, 60 wt% in mineral oil) and stirred for 10 min. The reaction mixture was then cooled to −78 °C, *N*-tert-butylbenzenesulfinimidoyl chloride (**229**, 550 mg, 317 μmol) was added and stirring was continued at −78 °C for 50 min. The reaction mixture was poured onto a suspension of NaHCO₃ (200 mg) in diethyl ether (20 mL) and H₂O (0.2 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to yield 101 mg of the crude product. ¹H NMR spectroscopy revealed a >95:5 ratio between **184** and **234**. Attempted Flash column chromatography over silica gel (CH₂Cl₂, prior deactivated with 5 wt% NaOAc) resulted in complete decomposition of **234**. Attempted column chromatography over aluminum oxide (CH₂Cl₂, Brockmann activity III) led to no purification. Recrystallization from toluene/*n*-hexane led to decomposition.

Analytical data were in accordance to those reported in the literature.^[41]

N-(cyclohex-2-en-1-ylidene)-4-nitrobenzenesulfinamide (**217**)

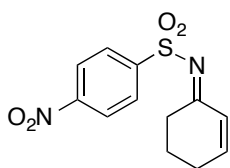


In a NMR tube with a sealed capillary tube, containing D₂O for signal locking, a solution of cyclohexenone (**7**, 48.4 μL, 500 μmol) in CH₂Cl₂ (0.1 mL) was treated with Ti(OEt)₄ (228 mg, 1.00 mmol) and *N*-(Trimethylsilyl)-4-nitrobenzenesulfinamide (**216**, 1.0 mL, 1.0 mmol, 1.0 M in CH₂Cl₂). The reaction mixture was stirred for 1 d at 30 °C and the reaction progress was monitored via ¹H NMR spectroscopy. The reaction mixture was

poured into a mixture of MTBE (20 mL), H₂O (2 mL) and NaHCO₃ (0.5 g), dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Column chromatography over aluminum oxide (CH₂Cl₂/MeOH, 40:1, Brockmann activity III) yielded 50 mg of ketimine **217** with a *E/Z* ratio of 57:43 (determined by ¹H NMR), containing impurities from cyclohexenone (**7**) as well as minor amounts of decomposition products. The yield was calculated based on the ratio of **217** and **7**, determined via ¹H NMR spectroscopy, to 33%.

*R*_f = 0.24 (CH₂Cl₂/MeOH, 40:1, silica gel). – ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃, „#“ denotes minor isomer peaks): δ = 8.33 (m_c, 2H), 7.93 (m_c, 2H), 7.15 (m_c, 1H#), 6.84–6.71 (m, 1H), 6.20 (m_c, 1H), 3.20–3.07 (m, 1H), 2.92–2.79 (m, 1H), 2.60–2.50 (m, 2H#), 2.37–2.26 (m, 2H), 2.00–1.86 (m, 2H) ppm. – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 150.8, 130.0, 127.1, 126.5, 124.3, 124.1, 38.2, 25.8, 22.8 ppm.

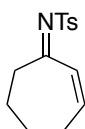
N-(Cyclohex-2-en-1-ylidene)-4-nitrobenzenesulfonamide (**218**)



To a solution of crude *N*-(cyclohex-2-en-1-ylidene)-4-nitrobenzenesulfonamide (**217**, 50 mg) in CH₂Cl₂ (4.0 mL) was added freshly recrystallized, water-free, *m*CPBA (39.3 mg, 227 μmol) and the reaction mixture was stirred for 10 min, then poured onto CH₂Cl₂, washed with saturated aqueous Na₂CO₃ and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂, (3 × 10 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to yield the crude ketimine **218** with an *E/Z* ratio of 57:43 (determined by ¹H NMR). Attempted column chromatography over aluminum oxide (CH₂Cl₂/MeOH, 40:1, Brockmann activity III) caused complete decomposition.

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃, „#“ denotes minor isomer): δ = 8.41–8.31 (m, 2H), 8.19–8.12 (m, 2H), 7.26–7.21# (m_c, 1H), 7.11–6.98 (m, 1H), 6.19–6.13# (m_c, 1H), 3.18 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.56# (m_c, 2H), 2.45–2.30 (m, 2H), 2.05–1.90 (m, 2H) ppm.

N-(Cyclohept-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**219a**)

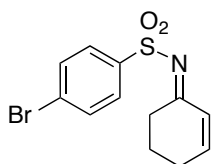


To a solution of TiCl(OEt)₃ (11.5 g, 52.8 mmol) in toluene (35 mL) was added NEt₃ (7.35 mL, 52.8 mmol). The resulting mixture was stirred for 10 min at rt, before TsNH₂ (9.04 g, 52.8 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 70 °C for

10 min, then a solution of cycloheptenone (**68**, 2.91 g, 26.4 mmol) in toluene (65 mL) was added dropwise over 10 min to the solution, and stirring was continued for 1 h. The reaction mixture was poured onto a mixture of MTBE (250 mL) and H₂O (3.0 mL), stirred for 30 min, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was suspended in toluene (100 mL) to remove excess TsNH₂, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure to furnish 6.12 g of the crude ketimine **219**. A sample of 2.56 g was purified by flash column chromatography over silica gel (pentane/EtOAc, 10:1), affording 1.35 g of a 2:1 mixture of the ketimine **219a** with an *E/Z* ratio of 52:48 (determined by ¹H NMR) and its isomer, the β,γ-unsaturated enamide **219b**. This corresponds to a yield of 46%.

*R*_f = 0.12-0.16 (pentane/EtOAc, 15:1). – ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃, „#“ denotes minor isomer): δ = 7.96 (m_c, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.20 (m_c, 1H#), 6.78-6.60 (m, 1H), 6.14 (m_c, 1H), 3.28 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.66 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.23-2.07 (m, 1H), 2.00-1.70 (m, 4H) ppm. – Additional signals from enamide **219b**: δ = 7.74 (m_c, 2H), 5.93-5.84 (m, 1H), 5.81 (bs, 1H), 5.65-5.60 (m, 1H), 5.58-5.54 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H) ppm.

N-(Cyclohex-2-en-1-ylidene)-4-bromobenzenesulfonamide (**222**)

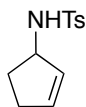


To a solution of TiCl(OEt)₃ (2.90 g, 13.3 mmol) in toluene (25 mL) was added NEt₃ (1.84 mL, 13.2 mmol). The resulting mixture was stirred for 10 min at rt before BrC₆H₄SO₂NH₂ (3.12 g, 13.2 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at reflux for 10 min, then a solution of cyclohexenone (**7**, 648 μL, 6.69 mmol) in toluene (20 mL) was added dropwise over 10 min to the solution, and stirring was continued for 40 min. The reaction mixture was poured onto a suspension of NaHCO₃ (10 g) in a mixture of MTBE (200 mL) and H₂O (10 mL), stirred for 30 min, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to yield 3.86 g of the crude product. A sample of 170 mg was purified by flash column chromatography over aluminum oxide (pentane/EtOAc 5:1, Brockmann activity III) to yield 11 mg (12%) of ketimine **222** with an *E/Z* ratio of 56:44 (determined by ¹H NMR).

*R*_f = 0.40 (pentane/EtOAc, 5:1, silica gel). – ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃, „#“ denotes minor isomer): δ = 7.84 (m_c, 2H), 7.65 (m_c, 2H), 7.27 (m_c, 1H#), 7.03-6.94 (m, 1H), 6.14 (dt, *J* =

9.9, 1.8 Hz, 1H), 3.17 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.54 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.41-2.34 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H) ppm. – **ESI-HRMS** calcd. for $C_{12}H_{12}BrNO_2SNa$ $[M+Na]^+$: 337.9644; found 337.9644.

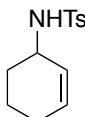
***N*-(Cyclopent-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (234)**



A solution of $Hg(OTf)_2$ (1.2 mL, 0.12 mmol, 0.1 M in MeCN) was transferred into the reaction flask, the solvent was evaporated and the residue was suspended in CH_2Cl_2 (25 mL). Then, $TsNH_2$ (1.53 g, 8.94 mmol) and cyclopent-2-enol (**232**, 500 mg, 5.94 mmol) were added subsequently and the resulting colorless solution was stirred for 2 h at rt. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and directly subjected to flash column chromatography over silica gel (CH_2Cl_2) to yield 1.00 g (71%) of amide **234** as a colorless solid.

$R_f = 0.79$ (pentane/EtOAc, 5:1). – Analytical data were in accordance to those reported in the literature.^[164]

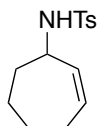
***N*-(Cyclohex-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (235)**



A solution of $Hg(OTf)_2$ (0.2 mL, 0.02 mmol, 0.1 M in MeCN) was transferred into the reaction flask, the solvent was evaporated and the residue was suspended in CH_2Cl_2 (5 mL). Then $TsNH_2$ (257 mg, 1.50 mmol) and cyclohex-2-enol (**233**, 98.1 mg, 1.00 mmol) were added subsequently and the resulting colorless solution was stirred for 2 h at rt. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and directly subjected to flash column chromatography over silica gel (CH_2Cl_2) to yield 140 mg (56%) of amide **235** as a pale yellow oil.

$R_f = 0.43$ (CH_2Cl_2). – Analytical data were in accordance to those reported in the literature.^[164]

***N*-(Cyclohept-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (237)**



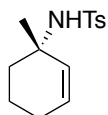
A solution of $Hg(OTf)_2$ (4.0 mL, 0.40 mmol, 0.1 M in MeCN) was transferred into the reaction flask, the solvent was evaporated and the residue was suspended in CH_2Cl_2 (85 mL). Then $TsNH_2$ (5.13 g, 30.0 mmol) and cyclohept-2-enol (**236**,

2.25 g, 20.0 mmol) were added subsequently and the resulting colorless solution was stirred for 2 h at rt. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and directly subjected to flash column chromatography over silica gel (CH₂Cl₂) to yield 2.25 g (42%) of amide **237** as a colorless solid.

R_f = 0.43 (CH₂Cl₂). – ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ = 7.75 (m_c, 2H), 7.30 (m_c, 2H), 5.74-5.66 (m, 1H), 5.42-5.37 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.97 (m_c, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.17-1.96 (m, 2H), 1.87-1.71 (m, 2H), 1.66-1.51 (m, 3H), 1.42-1.30 (m, 1H) ppm. – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 143.4, 138.3, 134.1, 132.9, 129.8, 127.2, 54.6, 34.8, 28.5, 27.1, 26.7, 21.7 ppm.

V. Experiments According to Chapter D.II

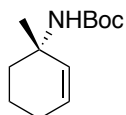
(*S*)-*N*-(1-Methylcyclohex-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**53**)



A mixture of ketimine **52** (125 mg, 500 μmol), (*R*)-binap (18.7 mg, 30.0 μmol), and $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (6.2 mg, 13 μmol) was stirred for 30 min under vacuum. Et_2O (1.5 mL) was added, and the suspension was dissolved under sonication, then the resulting deep-red solution was stirred for 1 h at rt. The reaction mixture was cooled down to 0 $^\circ\text{C}$, and neat AlMe_3 (72 μL , 0.75 mmol) was added dropwise with a syringe. After 20 h at 0 $^\circ\text{C}$, the reaction mixture was poured into a stirred mixture of MTBE (20 mL) and H_2O (0.2 mL) and NaHCO_3 (0.2 g), stirred for 5 min and dried over MgSO_4 . Activated charcoal was added, the suspension was filtered over celite and the solvent was removed under reduced pressure. Flash column chromatography over silica gel (CH_2Cl_2) yielded 89 mg (67%) of the title compound **53** as a colorless oil.

R_f = 0.39 (CH_2Cl_2). – Analytical data were in accordance to those reported in the literature.^[42]

(*S*)-*tert*-Butyl-1-methylcyclohex-2-enylcarbamate (**247**)



With samarium diiodide (according to table 18, entry 2): Samarium powder (703 mg, 4.68 mmol) was suspended in THF (24 mL), followed by 1,2-diiodoethane (880 mg, 3.12 mmol). The resulting deep blue solution of SmI_2 (approx. 0.13 M in THF) was stirred for additional 18 h and then used as received.

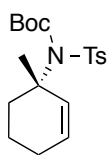
Amide **53** (40.0 mg, 151 μmol) was then treated with SmI_2 (11.7 mL, 0.13 M in THF), followed by H_2O (82.1 μL) and pyrrolidine (248 μL). The reaction mixture immediately turned into a white suspension and was stirred for additional 20 min at rt. Then, the resulting mixture was diluted with CH_2Cl_2 (5 mL) and treated with a solution of potassium sodium tartrate and potassium carbonate (10 w/v each). The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL), the combined organic phases were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure (400 mbar, 40 $^\circ\text{C}$) to a volume of approx. 1 mL. This solution was treated with di-*tert*-butyl dicarbonate (Boc_2O , 66.3 mg, 304 μmol) and thiourea (1.2 mg, 16 μmol). After being stirred for 16 h at rt, the solvent was evaporated, and the residue was purified by flash column chromatography over silica gel (CH_2Cl_2) to yield 5 mg (16% over two steps) of the volatile carbamate **247** as a colorless oil. In addition, a fraction of 9 mg

containing a 3:2 mixture of the *N*-Tosyl-protected amide **53** and carbamate **247** as well as additional compounds was obtained, which corresponds to 16% recovered starting material.

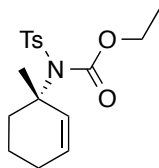
With sodium naphthalenide: To a solution of amide **53** (28.9 mg, 109 μ mol) in THF (2 mL) was added freshly prepared sodium naphthalenide (1.0 mL, 2.0 mmol, 2.0 M in THF), and the dark brown solution was stirred for 1 h at rt. The reaction mixture was poured onto Et₂O/H₂O (10 mL, 1:1), and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 \times 10 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure (400 mbar, 40 $^{\circ}$ C) to a volume of approx. 3 mL. This solution was treated with di-*tert*-butyl dicarbonate (Boc₂O, 119 mg, 545 μ mol) and thiourea (5.0 mg, 66 μ mol). After being stirred for 4.5 h at rt, the solvent was evaporated, and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (CH₂Cl₂) to yield 21 mg (91% over two steps) of the volatile carbamate **247** as a colorless oil.

R_f = 0.43 (CH₂Cl₂). – $[\alpha]_D^{20}$ = –50.8 (*c* 1.0, CH₂Cl₂). – ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 5.70 (m_c, 2H), 4.51 (s, 1H), 2.16–1.87 (m, 3H), 1.70–1.47 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.38 (s, 3H) ppm. – ¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 154.5, 132.9, 128.3, 79.0, 51.3, 34.7, 28.6, 27.3, 24.9, 19.3 ppm. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3352, 2973, 2931, 1694, 1487, 1364, 1162 cm^{–1}. – ESI-HRMS calcd. for C₁₂H₂₁NO₂Na [M+Na]⁺: 234.1465; found 234.1465.

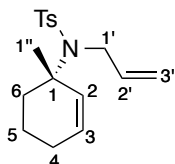
Attempted synthesis of (*S*)-*tert*-Butyl-1-methylcyclohex-2-enyl(tosyl)carbamate (**248a**)



A solution of amide **53** (89.0 mg, 335 μ mol) in MeCN (1.0 mL) was treated with di-*tert*-butyl dicarbonate (Boc₂O, 110 mg, 504 μ mol) and DMAP (4.1 mg, 34 μ mol). After being stirred for 2 h at rt, the reaction mixture was diluted with MTBE (5 mL), washed subsequently with saturated aq. NH₄Cl (2 mL), saturated aq. NaHCO₃ (2 mL) and brine (2 mL), then dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to yield 165 mg of the crude product. ¹H NMR spectroscopy of the crude product revealed no product formation and the starting material **53** as sole characterizable compound.

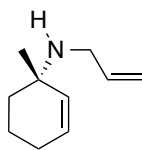
(S)-Ethyl-1-methylcyclohex-2-enyl(tosyl)carbamate (248b)

A solution of amide **53** (56 mg, 0.21 mmol) in MeCN (1.5 mL) was treated with NaH (16.9 mg, 423 μ mol, 60 wt% in mineral oil) and the resulting yellowish suspension was stirred for 0.5 h, then ethyl chloroformate (40.3 μ L, 422 μ mol) was added and stirring was continued for additional 2.5 h. The reaction mixture was diluted with H₂O (2 mL) and extracted with Et₂O (3 \times 10 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to yield 67 mg of the crude product. Flash column chromatography over silica gel (CH₂Cl₂) yielded 55 mg (98%) of the starting material **53** as a colorless oil.

(S)-N-Allyl-N-(1-methylcyclohex-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (249)

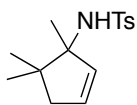
A solution of amide **53** (155 mg, 584 μ mol) in DMF (7 mL) was treated with NaH (117 mg, 2.93 mmol, 60 wt% in mineral oil) and allyl bromide (101 μ L, 1.17 mmol) at 0 °C. The cooling bath was removed, and stirring was continued for 4.5 h. The reaction mixture was poured onto H₂O (10 mL) and extracted with MTBE (4 \times 10 mL). The combined organic phases were washed with brine (10 mL) and dried (MgSO₄), filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography over silica gel (CH₂Cl₂) afforded 154 mg (86%) of amide **249** as a colorless oil.

R_f = 0.48 (CH₂Cl₂). – $[\alpha]_D^{20}$ = –39.8 (c 1.0, CH₂Cl₂). – **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.67 (m_c, 2H, Ar-H), 7.21 (m_c, 2H, Ar-H), 5.93 (ddt, J = 17.2, 10.2, 6.0 Hz, 1H, 2'-H), 5.63 (s, 2H, 2-H, 3-H), 5.19–5.07 (m, 2H, 3'-H), 4.08–3.86 (m, 2H, 1'-H), 2.37 (s, 3H, ArCH₃), 2.26–2.17 (m, 1H, 6-H), 1.87–1.81 (m, 2H, 4-H), 1.63–1.54 (m, 1H, 6-H), 1.50–1.45 (m, 5H, 5-H, 1''-H) ppm. – **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 142.5 (C-Ar), 140.8 (C-Ar), 137.4 (C-2'), 132.5 (C-2), 129.4 (C-3), 129.2 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 116.8 (C-3'), 61.6 (C-1), 49.2 (C-1'), 34.7 (C-6), 28.4 (C-5), 24.7 (C-4), 21.5 (ArCH₃), 19.2 (C-1'') ppm. – **ESI-HRMS** calcd. for C₁₇H₂₃NO₂SNa [M+Na]⁺: 328.1342; found 328.1341.

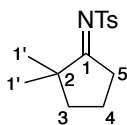
(S)-N-Allyl-1-methylcyclohex-2-enamine (250)

A suspension of amide **249** (104 mg, 341 μ mol) and Mg powder (41.6 mg, 1.71 mmol) in MeOH (4.5 mL) was stirred at rt under ultrasonication. Additional Mg powder (2×41.6 mg, 1.71 mmol) was added after 1 h and 2 h, respectively. After 2.5 h, the suspension was filtered through a pad of celite, diluted with CHCl_3 (10 mL) and washed with H_2O (10 mL). The aqueous phase was extracted with CHCl_3 (4×10 mL), the combined organic phases were dried over MgSO_4 and filtered. Careful removal of the solvents (80 mbar, 45 $^\circ\text{C}$, kugelrohr oven) yielded 46 mg (89%) of amine **250** as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32.6$ (c 1.0, CH_2Cl_2). – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.90 (ddt, J = 17.1, 10.2, 6.1 Hz, 1H), 5.68 (dt, J = 10.1, 3.7 Hz, 1H), 5.52-5.47 (m, 1H), 5.13 (ddt, J = 17.1, 1.7, 1.7 Hz, 1H), 5.01 (ddt, J = 10.2, 1.8, 1.3 Hz, 1H), 3.23-3.10 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.22 (bs, 1H), 1.13 (s, 3H) ppm. – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 137.9, 135.0, 127.7, 115.4, 52.3, 45.5, 34.5, 27.6, 25.2, 20.0 ppm. – ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 152.1434; found 152.1433.

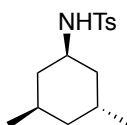
Attempted synthesis of N-(1,5,5-trimethylcyclopent-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (251)

A mixture of ketimine **187** (65.8 mg, 250 μ mol), (*R*)-binap (9.35 mg, 15.0 μ mol), and $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (3.08 mg, 6.25 μ mol) was stirred for 10 min under vacuum. Et_2O (2 mL) was added and the resulting deep-red solution was stirred for 1 h at rt. The reaction mixture was treated with neat AlMe_3 (72 μL , 0.75 mmol) and then heated to reflux. After 20 h at reflux, the reaction mixture was poured into a stirred mixture of MTBE (20 mL), H_2O (0.2 mL) and NaHCO_3 (0.2 g), stirred for 5 min and dried over MgSO_4 . Activated charcoal was added, and the suspension was filtered over celite. The solvent was removed under reduced pressure to yield 45 mg of a yellowish solid. ^1H NMR spectroscopy revealed no product formation, but partial decomposition of the starting material **187**.

(*E*)-*N*-(2,2-dimethylcyclopentylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (253)

A mixture of ketimine **187** (65.8 mg, 250 μmol), (*R*)-binap (9.35 mg, 15.0 μmol), and $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (3.08 mg, 6.25 μmol) was stirred for 10 min under vacuum. THF (1.5 mL) was added and the resulting deep-red solution was stirred for 1 h at rt. The reaction mixture was treated with neat AlMe_3 (72 μL , 0.75 mmol) and then heated to reflux. After 20 h at reflux, the reaction mixture was poured into a stirred mixture of MTBE (20 mL) and H_2O (0.2 mL) and NaHCO_3 (0.2 g), stirred for 5 min and dried over MgSO_4 . Activated charcoal was added, the suspension was filtered over celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure to yield the crude product with an *E/Z* ratio of 100:0 as determined by ^1H NMR spectroscopy. Rapid flash chromatography over silica gel (CH_2Cl_2) afforded 23 mg (35%) of imine **253** as a colorless, viscous oil.

$R_f = 0.71$ (CH_2Cl_2). – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.84$ (m, 2H, Ar-H), 7.31 (m, 2H, Ar-H), 3.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, 5-H), 2.43 (s, 3H, ArCH_3), 1.90 (tt, $J = 14.4, 7.4$ Hz, 2H, 4-H), 1.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, 3-H), 1.09 (s, 6H, 1'-H) ppm. – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 204.4$ (C-1), 143.6 (C-Ar), 138.1 (C-Ar), 129.5 (C-Ar), 127.3 (C-Ar), 47.5 (C-2), 38.6 (C-3), 34.2 (C-5), 25.7 (C-1'), 21.7 (ArCH_3), 21.3 (C-4) ppm. – ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 288.1029; found 288.1030.

(3*R*,5*R*)-*N*-(3,5-Dimethylcyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide (257)

A mixture of ketimine (*R*)-**182** (72.4 mg, 275 μmol), (*R*)-binap (10.3 mg, 16.5 μmol), and $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (3.39 mg, 6.88 μmol) was stirred for 10 min under vacuum in a 10 mL round-bottomed flask. Et_2O (1.5 mL) was added, and the resulting deep-red solution was stirred for 1 h at rt. The reaction mixture was cooled to 0 $^\circ\text{C}$, and neat AlMe_3 (59 μL , 0.62 mmol) was added dropwise with a syringe. After 20 h, the reaction mixture was poured into a stirred mixture of MTBE (20 mL), NaHCO_3 (0.3 g) and H_2O (0.1 mL), stirred for 10 min, dried over MgSO_4 and filtered over a thin layer of activated charcoal. The filter cake was rinsed with MTBE (3×20 mL) and the filtrate was concentrated under reduced pressure. An aliquot of the crude product was hydrolyzed [THF/HCl (1 M), 30 min, 0 $^\circ\text{C}$] and analyzed by GC, reflecting 64% yield at 83% conversion.^[40] The remaining crude product was dissolved in EtOH (2 mL) and cooled to 0 $^\circ\text{C}$. NaBH_4 (104 mg, 2.75 mmol) was added, and stirring was continued for 16 h while the reaction mixture was allowed to warm to rt. The reaction mixture was poured into a solution of

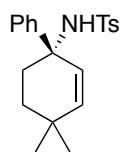
saturated aqueous NH_4Cl (10 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL). The combined organic phases were subsequently washed with saturated aqueous NaHCO_3 (10 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure to yield the crude product with a *dr* (*trans/cis*) = 97:3 as determined by ^1H NMR spectroscopy. Flash chromatography over silica gel (CH_2Cl_2) furnished 32 mg (41%) of amide **257** as a colorless oil.

R_f = 0.36 (CH_2Cl_2). – $[\alpha]_D^{20}$ = -1.5 (c 1.0, CH_2Cl_2). – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.56 (m_c , 2H), 7.29 (m_c , 2H), 4.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.32 (tdt, J = 11.8, 7.9, 4.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.98 (m_c , 1H), 1.80 (m_c , 1H), 1.69–1.31 (m, 4H), 1.23–1.12 (m, 1H), 1.02–0.92 (m, 1H), 0.86 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ppm. – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 143.2, 138.7, 129.7, 127.1, 48.9, 43.4, 39.6, 39.4, 28.0, 26.2, 22.4, 21.6, 18.6 ppm. – ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 304.1342; found 304.1339.

Preparation of PhAlMe_2

A solution of Me_2AlCl (10 mL, 10 mmol, 1.0 M in *n*-hexane) in Et_2O (10 mL) was treated at 0 °C with PhMgBr (3.9 mL, 10 mmol, 2.6 M in Et_2O) and stirred for 0.5 h. The precipitate was allowed to settle overnight, and the supernatant solution of PhAlMe_2 (0.42 M in $\text{Et}_2\text{O}/n$ -hexane) was used for the rhodium-catalyzed transformations.

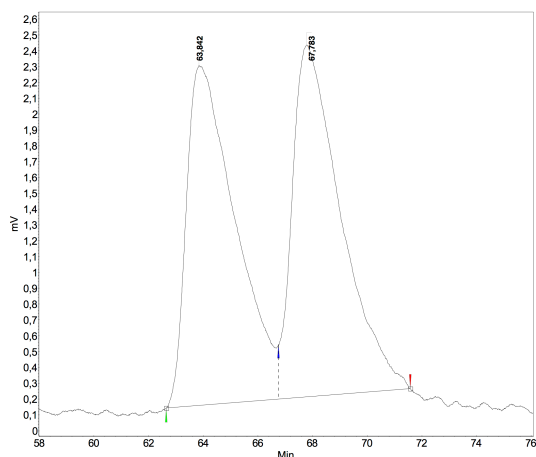
(*S*)-*N*-(4,4-Dimethyl-1-phenylcyclohex-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**260**)



A mixture of (*R*)-binap (18.7 mg, 30.0 μmol) and $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (6.16 mg, 12.5 μmol) was stirred for 10 min under vacuum. Et_2O (6.0 mL) was added, and the resulting deep-red solution was stirred for 45 min at rt. Ketimine **180** (139 mg, 501 μmol) was added, and stirring was continued for 15 min. Then, a solution of PhAlMe_2 (3.6 mL, 1.5 mmol) was added dropwise with a syringe, and stirring was continued for 20 h. The reaction mixture was poured into a stirred mixture of MTBE (20 mL), NaHCO_3 (0.3 g) and H_2O (0.1 mL), stirred for 30 min, dried over MgSO_4 and filtered over a thin layer of activated charcoal. The filter cake was rinsed with MTBE (3×20 mL), the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the crude product was purified by flash chromatography over silica gel (deactivated with NaOAc , pentane/ EtOAc 20:1) to yield 40 mg (29%) of starting material **180** and 85 mg (48%) of amide **260** as a colorless solid.

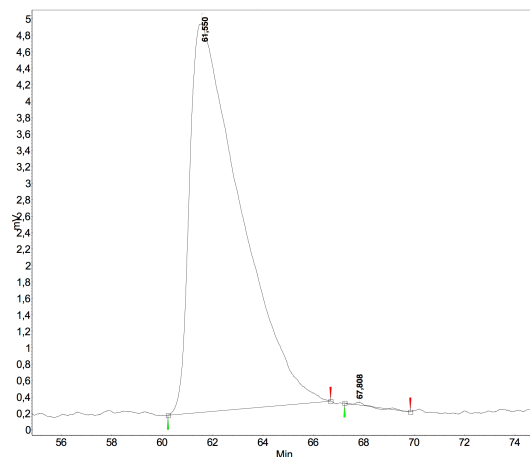
The *ee* was determined by HPLC (Daicel Chiralpak IB column coupled with a Daicel Chiralpak IA column, isocratic elution: hexane/CHCl₃ = 70:30, flow rate 1.0 mL/min).

Retention times: 61.6 min (major enantiomer), 67.8 min (minor enantiomer): >99% *ee*. The absolute configuration was assigned in analogy to **262**. – *R*_f = 0.53 (pentane/EtOAc, 5:1). – **Mp**: 104 °C. – [α]_D²⁰ = +2.3 (*c* 1.0, CH₂Cl₂). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.58 (m_c, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 5H), 5.86 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.13 (ddd, *J* = 13.2, 9.5, 3.3 Hz, 1H), 1.91 (ddd, *J* = 13.1, 9.4, 3.2 Hz, 1H), 1.46-1.37 (m, 1H), 1.24-1.16 (m, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.81 (s, 3H) ppm. – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 144.6, 142.6, 140.8, 140.0, 129.1, 128.1, 127.3, 127.1, 126.9, 126.7, 60.9, 35.7, 33.0, 31.7, 28.9, 28.7, 21.5 ppm. – **ESI-HRMS** calcd. for C₂₁H₂₄NO₂S [M–H][–]: 354.1533; found 354.1532.



Peak results :

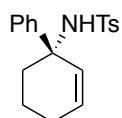
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	63.842	49.37	2.1	4.4	49.368
2	UNKNOWN	67.783	50.63	2.2	4.6	50.632
Total			100.00	4.4	9.0	100.000



Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	61.550	99.96	4.7	11.0	99.960
2	UNKNOWN	67.808	0.04	0.0	0.0	0.040
Total			100.00	4.8	11.0	100.000

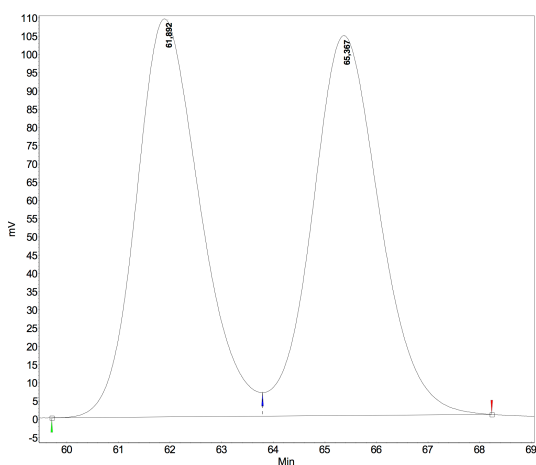
(S)-N-(1-Phenylcyclohex-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**262**)



A mixture of (*R*)-Xyl-binap (22.0 mg, 30.0 μ mol) and [Rh(cod)Cl]₂ (6.16 mg, 12.5 μ mol) was stirred for 10 min under vacuum. Et₂O (6.0 mL) was added, and the resulting deep-red solution was stirred for 45 min at rt. Ketimine **52** (125 mg, 501 μ mol) was added, and stirring was continued for 15 min. The solution was cooled to 0 °C, and a solution of AlMe₂Ph (1.8 mL, 0.76 mmol) was added dropwise with a syringe. After 20 h, the reaction mixture was poured into a stirred mixture of MTBE (20 mL),

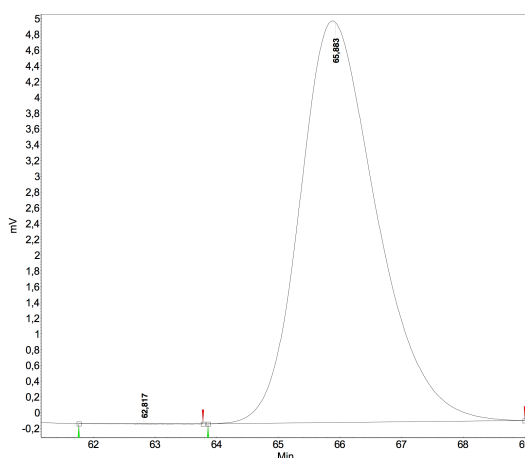
NaHCO₃ (0.3 g), and H₂O (0.1 mL), stirred for 30 min, dried over MgSO₄ and filtered over a thin layer of activated charcoal. The filter cake was rinsed with MTBE (3 × 20 mL), the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the crude product was purified by flash chromatography over silica gel (deactivated with NaOAc, pentane:EtOAc 20:1), to yield 54 mg (33%) of amide **262** as a colorless solid.

The *ee* was determined by HPLC (Daicel Chiralpak IA column, isocratic elution: hexane/2-propanol = 97:3, flow rate 0.6 mL/min). **Retention times**: 62.8 min (minor enantiomer), 65.9 min (major enantiomer): >99% *ee*. The absolute configuration was determined by X-ray crystallographic analysis after recrystallization from hexane. – *R_f* = 0.32 (pentane:EtOAc, 5:1). – **Mp**: 153 °C. – [α]_D²⁰ = –3.8 (*c* 1.0, CH₂Cl₂). – **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.56 (m_c, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 5H), 6.03 (dt, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 5.85 (dt, *J* = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 3H), 1.67-1.54 (m, 1H), 1.43-1.32 (m, 1H) ppm. – **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 144.3, 142.6, 140.0, 130.6, 130.0, 129.1, 128.0, 127.2, 127.1, 126.9, 60.8, 37.9, 24.8, 21.6, 18.6 ppm. – **ESI-HRMS** calcd. for C₁₉H₂₁NO₂SNa [M+Na]⁺: 350.1185; found 350.1178.



Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	61.892	49.84	109.1	156.5	49.839
2	UNKNOWN	65.367	50.16	104.1	157.5	50.161
Total			100.00	213.2	314.0	100.000



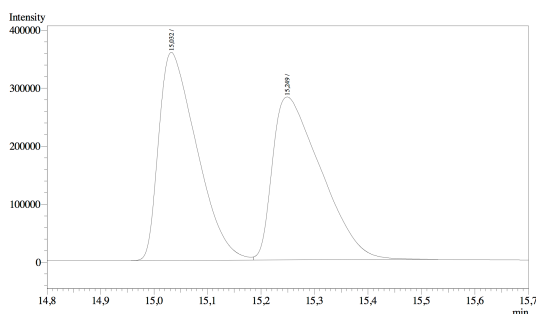
Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
2	UNKNOWN	62.817	0.06	0.0	0.0	0.059
1	UNKNOWN	65.883	99.94	5.1	7.3	99.941
Total			100.00	5.1	7.3	100.000

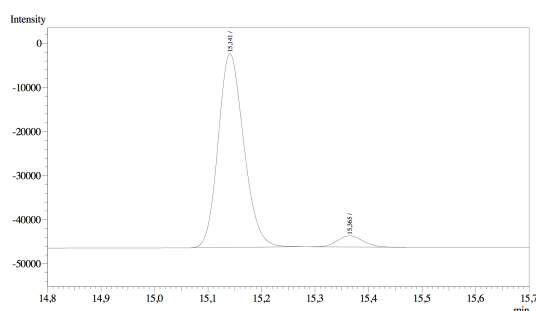
In addition, flash chromatography of the crude product yielded 27 mg (31%) of (*R*)-3-phenylcyclohexanone (**36**) as a colorless oil, which stems from 1,4-addition of AlMe₂Ph to ketimine **52** and subsequent hydrolysis.

The *ee* was determined by GC analysis (Cyclodextrin TA, 2 min 100 °C isothermal, 100 °C

→ 160 °C, 5 °C/min, 30 min 160 °C isothermal), **retention times**: 15.1 min (major enantiomer), 15.4 min (minor enantiomer): 89% *ee*. – $R_f = 0.35$ (pentane/EtOAc, 5:1).

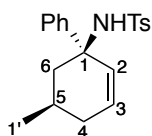


Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height	Cmpd Name
1	15.032	1768634	49.9535	357254	
2	15.249	1771929	50.0465	280567	
Total		3540563	100.0000	637821	



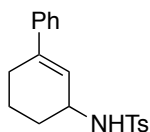
Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height	Cmpd Name
1	15.141	146133	94.5811	43848	
2	15.365	8372	5.4189	2511	
Total		154505	100.0000	46359	

(1*R*,5*R*)-*N*-(5-Methyl-1-phenylcyclohex-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**266**)

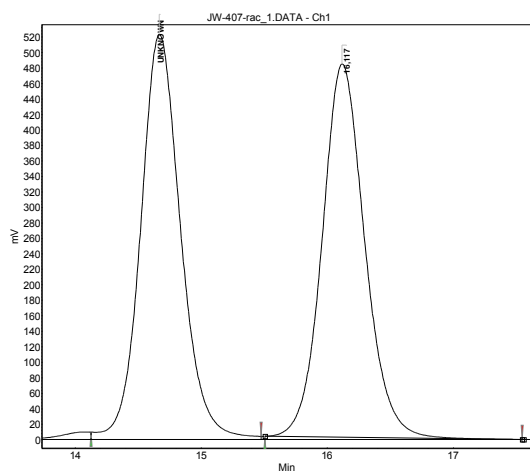


A mixture of ketimine (*R*)-**182** (65.8 mg, 250 μmol), (*S*)-binap (9.34 mg, 15.0 μmol), and [Rh(cod)Cl]₂ (3.08 mg, 6.25 μmol) was stirred for 10 min under vacuum. Et₂O (3.0 mL) was added and the resulting deep-red solution was stirred for 45 min at rt. The solution was cooled to 0 °C, and a solution of AlMe₂Ph (0.77 mL, 0.32 mmol) was added dropwise with a syringe. After 20 h, the reaction mixture was poured into a stirred mixture of Et₂O (20 mL) and H₂O (one drop), stirred for 30 min, dried over MgSO₄ and filtered over a thin layer of activated charcoal. The filter cake was rinsed with Et₂O (3 × 20 mL), and the filtrate was concentrated under reduced pressure. ¹H NMR analysis of the crude product revealed a 5:1 ratio of 1,2- to 1,4-adduct, both as single diastereomers. Purification by flash chromatography over silica gel (CH₂Cl₂) furnished 50 mg (59%) of amide **266** as a colorless oil that slowly crystallized in the freezer.

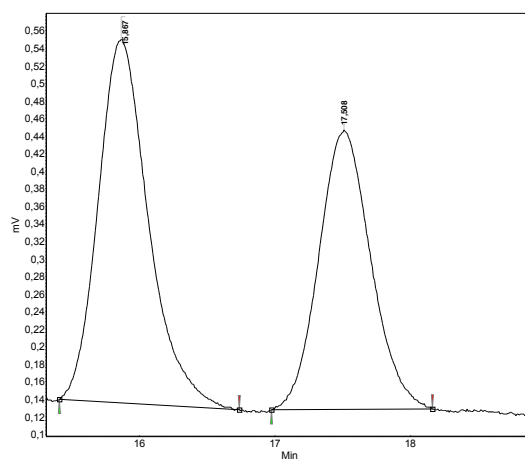
$R_f = 0.42$ (pentane:EtOAc, 5:1). – **Mp**: 97-98 °C. – $[\alpha]_D^{20} = +6.3$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂). – ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.50 (m, 2H, Ar-H), 7.30-7.28 (m, 2H, Ar-H), 7.17-7.13 (m, 5H, Ar-H), 5.99 (m, 1H, 3-H), 5.88 (ddd, *J* = 10.2, 5.0, 2.2 Hz, 1H, 2-H), 5.08 (s, 1H, NH), 2.39 (s, 3H, ArCH₃), 2.09 (m, 1H, 6-H), 2.02 (m, 1H, 4-H), 1.91 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H, 6-H), 1.64 (dddd, *J* = 18.0, 10.8, 2.5, 2.5 Hz, 1H, 4-H), 1.35 (m, 1H, 5-H), 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 1'-H) ppm. – ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 143.7 (C-Ar), 142.8 (C-Ar), 140.1 (C-Ar), 130.3 (C-3), 130.0 (C-2), 129.3 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 127.3 (C-Ar), 63.0 (C-1), 45.8 (C-6), 33.9 (C-4), 25.7 (C-5), 21.9 (C-1'), 21.7 (ArCH₃) ppm. – **ESI-HRMS** calcd. for C₂₀H₂₂NO₂S [M-H]⁻: 340.1377; found 340.1374.

***N*-(Cyclohex-2-en-3-phenyl-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (265)**


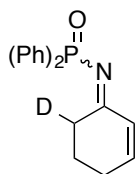
A crude mixture of (*S*)-*N*-(1-Phenylcyclohex-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**262**) and **263**, was prepared according to table 21, entry 2 using ketimine **52** (125 mg, 501 μmol). The crude product was dry-loaded onto silica gel and purified by flash column chromatography over silica gel (*n*-hexane/EtOAc, 10:1) to yield 8 mg of a 1.4:1.0 mixture of **36** and the title compound **265**. This corresponds to a yield of 2%. The *ee* was determined by HPLC (Daicel Chiralpak IA column, isocratic elution: hexane/2-propanol = 90:10, flow rate 1.0 mL/min). **Retention times**: 15.7 min (major enantiomer), 17.5 min (minor enantiomer): 11% *ee*. – R_f = 0.41 (*n*-hexane/EtOAc, 10:1). – ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.80 (m_c , 2H), 7.34-7.26 (m, 7H), 5.69 (m_c , 1H), 4.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.02 (m_c , 1H), 2.45 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.87-1.57 (m, 4H) ppm.


Peak results :

Index	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	14.667	50.48	523.1	192.2	50.482
2	16.117	49.52	481.9	188.5	49.518
Total		100.00	1005.1	380.7	100.000


Peak results :

Index	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	15.867	55.73	0.4	0.2	55.734
2	17.508	44.27	0.3	0.1	44.266
Total		100.00	0.7	0.3	100.000

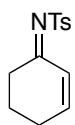
***N*-(Cyclohex-2-en-1-ylidene-6-*d*)diphenylphosphinamide (D-193)**


A mixture of ketimine **193** (130 mg, 440 μmol), (*R*)-binap (15.1 mg, 24.2 μmol), and $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (4.98 mg, 10.1 μmol) was stirred for 30 min under vacuum. THF (2.0 mL) was added and the resulting deep-red solution was stirred for 1 h at rt. The reaction mixture was cooled to 0 $^\circ\text{C}$ and AlMe_3 (720 μL , 605 μmol , 0.84 M in THF) was added dropwise. Analytical samples for GCMS analysis

were obtained according to GP 1 after 35 min and 17 h. After 20 h at 0 °C, the reaction mixture was quenched by the addition of DOAc (234 μ L, 4.03 mmol), stirred for 10 min and concentrated under reduced pressure. The residue was redissolved in Et₂O to remove insoluble Al(OAc)₃, filtered over celite under argon atmosphere and concentrated under removed pressure. The crude product was directly dissolved in CDCl₃.

¹H NMR spectroscopy revealed a reduction of the relative intensity at δ = 2.89 (m, 6-H) ppm from 2.0 to 1.0, indicating a complete H/D-exchange at C-6 due to deprotonation and incorporation of deuterium upon treatment with DOAc.

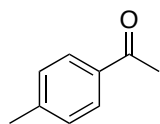
***N*-(Cyclohex-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (52)**



A mixture of ketimine **222** (157 mg, 500 μ mol), (*R*)-binap (18.7 mg, 30.0 μ mol), and [Rh(cod)Cl]₂ (6.2 mg, 13 μ mol) was stirred for 30 min under vacuum. Et₂O (1.5 mL) was added and the resulting deep-red solution was stirred for 1 h at rt. Then neat AlMe₃ (72 μ L, 0.75 mmol) was added dropwise. After 20 h, the reaction mixture was poured into a stirred mixture of MTBE (50 mL), H₂O (1.0 mL) and NaHCO₃ (1.0 g), stirred for 5 min and dried over MgSO₄. The suspension was filtered over celite and the solvent was removed under reduced pressure. Flash column chromatography over silica gel (pentane/EtOAc 10:1) yielded 10 mg (8%) of the title compound **52** as a colorless oil.

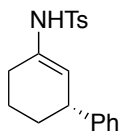
*R*_f = 0.29 (pentane/EtOAc 10:1). – Analytical data were in accordance to those reported in the literature.^[41]

4-Methylacetophenone (210)



A mixture of 4-Bromacetophenone (**270**, 49.8 mg, 250 μ mol), (*R*)-binap (9.34 mg, 15.0 μ mol), and [Rh(cod)Cl]₂ (3.08 mg, 6.25 μ mol) was stirred under vacuum for 10 min. THF (1.5 mL) was added and the resulting deep-red solution was stirred for 1 h at rt. A *t*₀-sample for GCMS analysis was obtained according to GP 1, then neat AlMe₃ (110 μ L, 374 μ mol, 3.4 M in *n*-hexane) was added dropwise with a syringe. GCMS analysis revealed full conversion after 18 h. No workup was performed.

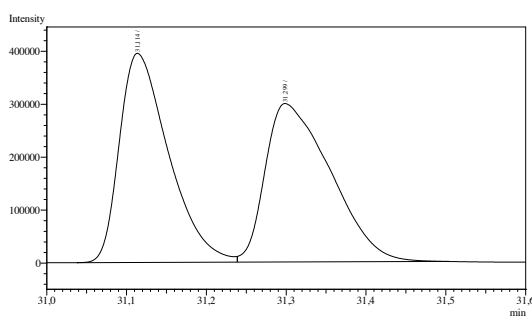
***N*-(3*R*-Phenylcyclohex-1-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (263)**



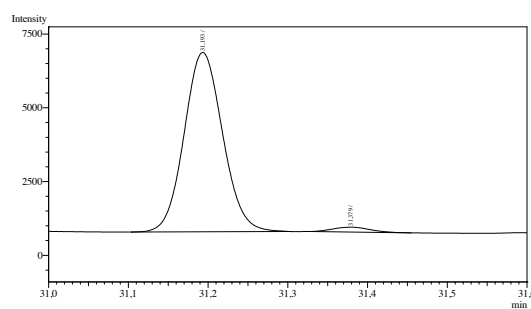
A solution of [Rh(cod)Cl]₂ (3.08 mg, 6.25 μmol) and (*R*)-binap (9.34 mg, 15.0 μmol) in THF (1.5 mL) was stirred for 45 min at rt. Then ketimine **52** (62.3 mg, 250 μmol) and mesitylene (50 μL) were added and stirring was continued for 5 min, before a *t*₀-sample was obtained for GC analysis (for details, see below). Then PhZnCl (375 μL, 375 μmol, 1.0 M in THF) was added. The solution turned dark immediately. A further GC sample was obtained after 20 min, revealing complete conversion and a 79% GC yield. After 21 h, the reaction mixture was poured into a stirred mixture of MTBE (20 mL), H₂O (0.1 mL) and NaHCO₃ (0.2 g), stirred for 5 min and dried over Na₂SO₄. The suspension was filtered over celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure to yield 176 mg of the crude enamide **263** as a dark oil. No purification was performed.

For the preparation of GC samples, aliquots of the reaction mixture (20 μL) were diluted with pentane (1 mL) and aqueous HCl (1 M, 5 drops) and stirred for 16 h. Solid NaHCO₃ was added until the evolution of gas ceased, additional NaHCO₃ was added to absorb excess H₂O, if necessary. The organic phase was given on top of a short pad of silica gel and rinsed with EtOAc (3 × 0.5 mL). The thus obtained solution was subjected to GC analysis.

The *ee* was determined by GC analysis of the respective ketone (Cyclodextrin TA; 4 min 60 °C isothermal → 2 K min⁻¹ to 100 °C → 20 K min⁻¹ to 160 °C, 15 min isothermal; 45 cm s⁻¹ gas flow), **retention times**: 31.2 min (major enantiomer), 31.4 min (minor enantiomer): 95% *ee*.



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	31,114	1694036	49,8980	393567
2	31,299	1700962	50,1020	298874
Total		3394998	100,0000	692441

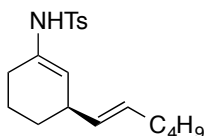


Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	31,193	20436	97,4683	6049
2	31,379	531	2,5317	163
Total		20967	100,0000	6212

GC conditions: Supelco SPB-1 column, 10 min 50 °C isothermal → 40 K min⁻¹ to 270 °C → 5 min isothermal; 50 cm s⁻¹ gas flow.

Retention times:	mesitylene	7.8 min
	3 <i>R</i> -phenylcyclohexanone (36)	14.2 min
	cyclohexenone (7)	5.4 min

***N*-[3-(Hex-1*E*-en-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl]-4-methylbenzenesulfonamide (**275**)**

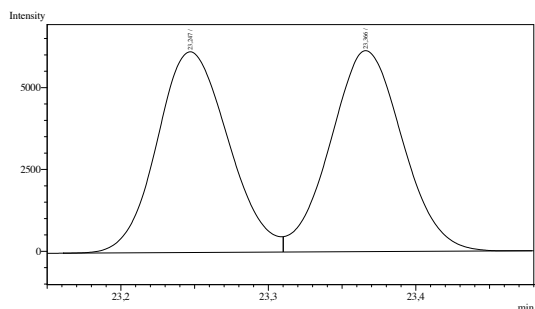


Yield and conversion were calculated via ^1H NMR spectroscopy: The range from $\delta = 7.95$ - 7.60 ppm was set to an integral value of „2“, as this represents both low-field shifted protons in any tosyl-bearing compounds, the relative intensities of signals at $\delta = 6.93$ (m_c, 1H, **52**) and 5.32 (m_c, 1H, **275**) ppm indicate conversion and yield, respectively.

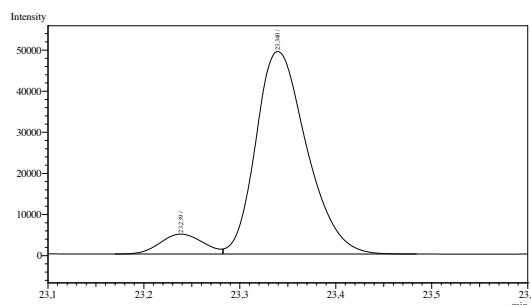
With alkenylzirconocene (according to table 22, entry 1): A 10 mL Schlenk-flask was charged with ketimine **52** (125 mg, 500 μmol), $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (6.16 mg, 12.5 μmol) and *rac*-binap (18.7 mg, 30.0 μmol). THF (2.0 mL) was added and the mixture was stirred for 1 h at rt. In parallel, a 10 mL Schlenk-flask was charged with $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ (168 mg, 650 μmol) and THF (2.0 mL) was added followed by hex-1-yne (68.4 μL , 600 μmol). The mixture was stirred for 1 h at rt, before the zirconocene solution was added to the catalyst solution. After 2 h, the reaction mixture was poured into a stirred mixture of MTBE (20 mL) and H_2O (0.2 mL) and NaHCO_3 (0.2 g), stirred for 5 min and dried over Na_2SO_4 . The suspension was filtered over celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure to yield 223 mg of the crude product. A yield of 43% (90% b.r.s.m.) at a conversion of 48% was estimated from ^1H NMR spectroscopy.

According to table 22, entry 2: The reaction was performed as described above, using (*S*)-binap (18.7 mg, 30.0 μmol) and a reaction time of 3 d. An analytical sample was hydrolyzed (6M HCl/ H_2O 1:1, 0 $^\circ\text{C}$, 30 min) for subsequent GC analysis.

The *ee* was determined by GC analysis of the respective ketone (Cyclodextrin TA; 15 min 100 $^\circ\text{C}$ isothermal \rightarrow 5 K min^{-1} to 160 $^\circ\text{C}$, 10 min isothermal; 45 cm s^{-1} gas flow), **retention times:** 23.2 min (major enantiomer), 23.3 min (minor enantiomer): 85% *ee*.



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	23,247	20631	49,7289	6122
2	23,366	20856	50,2711	6106
Total		41487	100,0000	12228

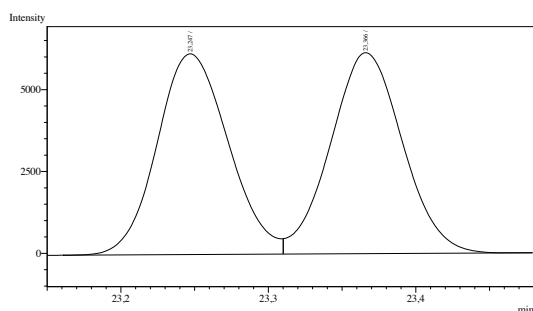


Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	23,239	15017	7,6644	4827
2	23,340	180916	92,3356	49081
Total		195933	100,0000	53908

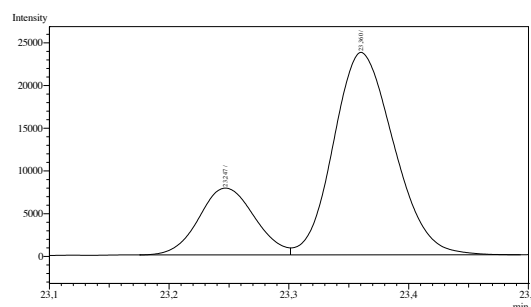
According to scheme 116, with an alkenylzinc reagent: A 10 mL Schlenk-flask was charged with ketimine **52** (125 mg, 500 μ mol), [Rh(cod)Cl]₂ (6.16 mg, 12.5 μ mol), (*S*)-binap (18.7 mg, 30.0 μ mol) and CH₂Cl₂ (2.0 mL) were added, and the mixture was stirred for 20 min at rt. In parallel, a 10 mL Schlenk-flask was charged with Cp₂Zr(H)Cl (168 mg, 650 μ mol) and THF (4.0 mL) was added, followed by hex-1-yne (68.4 μ L, 600 μ mol). The mixture was stirred for 1 h at rt. Then, the solvent was evaporated, the residue was redissolved in toluene (2.0 mL) and cooled to -78 °C. ZnEt₂ (0.37 mL, 0.56 mmol, 1.5 M in toluene) was added, stirred for 20 min and then warmed to rt. The alkenylzinc solution was added at once and the reaction mixture was stirred for 18 h. Then, the reaction mixture was poured into a stirred mixture of MTBE (20 mL) and H₂O (0.2 mL) and NaHCO₃ (0.2 g), stirred for 5 min and dried over MgSO₄. The suspension was filtered over celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure to yield 148 mg of the crude product. ¹H NMR spectroscopy of the crude product revealed only traces of the title compound beside decomposition and ketimine **52** as major compound. No purification was performed.

According to table 23, entry 5, with an alkenylborane: A 10 mL Schlenk-flask was charged with ketimine **52** (125 mg, 500 μ mol), [Rh(cod)Cl]₂ (6.16 mg, 12.5 μ mol), (*S*)-binap (18.7 mg, 30.0 μ mol) and stirred under vacuum for 20 min. Toluene (2.0 mL) was added, the mixture was stirred for 40 min at rt, heated to 80 °C for 20 min and then cooled to rt, before 6-(hex-1*E*-1-enyl)-9-borabicyclo-[3.3.1]nonane (**283**, 153 mg, 750 μ mol) was added via a syringe. After stirring for 3 d, the reaction mixture was poured into a stirred mixture of MTBE (20 mL), H₂O (0.2 mL) and NaHCO₃ (0.2 g), stirred for 5 min and dried over Na₂SO₄. The suspension was filtered over celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. A yield of 13% at a conversion of 30% was estimated from ¹H NMR spectroscopy. An analytical sample was hydrolyzed (6M HCl/H₂O 1:1, 0 °C, 30 min) for subsequent GC analysis.

The *ee* was determined by GC analysis of the respective ketone (for conditions: see above): 53% *ee*.

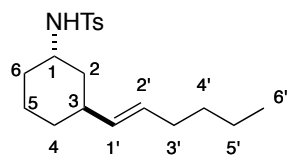


Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	23,247	20631	49,7289	6122
2	23,366	20856	50,2711	6106
Total		41487	100,0000	12228



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	23,247	25360	23,4525	7797
2	23,360	82772	76,5475	23648
Total		108132	100,0000	31445

N-[*trans*-3-(Hex-1*E*-en-1-yl)cyclohexyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**276**)

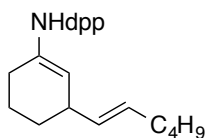


Crude *N*-[3-(hex-1*E*-en-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl]-4-methylbenzenesulfonamide (**275**) was prepared according to table 22, entry 1, using ketimine **52** (249 mg, 1.00 mmol). The crude enamide was dissolved in MeCN (10 mL), RuCl(*p*-cymene)(*rac*-TsDPEN) (*rac*-**277**,

31.8 mg, 50.0 μ mol) and a 5:2 mixture of formic acid and triethylamine (628 μ L, 1.50 mmol) were added, and the reaction mixture was stirred for 18 h at rt. The solution was then poured into H₂O (80 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 30 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and filtered. Concentration under reduced pressure yielded crude **276** as a yellowish oil with a *trans/cis* ratio of 97:3 (determined by ¹H NMR). Purification by flash column chromatography over silica gel (CH₂Cl₂) yielded 50 mg (14%) of amide **276**. In addition, 58 mg (23%) of *N*-Cyclohexyltosylamide were isolated.

*R*_f = 0.57 (CH₂Cl₂). – ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (m_c, 2H, Ar-H), 7.28 (m_c, 2H, Ar-H), 5.26-5.15 (m, 2H, 1'-H, 2'-H), 5.05 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, *NH*), 3.48 (m_c, 1H, 1-H), 2.41 (s, 3H, ArCH₃), 2.16 (m_c, 1H, 3-H), 1.91 (m_c, 2H, 3'-H), 1.57-1.52 (m, 2H, 2-H, 6-H), 1.49-1.41 (m, 4H, 4-H, 5-H), 1.34-1.23 (m, 5H, 2-H, 4'-H, 5'-H), 1.15-1.05 (m, 1H, 6-H), 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, 6'-H) ppm. – ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 143.2 (C-Ar), 138.3 (C-Ar), 134.0 (C-1'), 129.7 (C-Ar), 129.3 (C-2'), 127.2 (C-Ar), 49.3 (C-1), 37.7 (C-2), 34.8 (C-3), 32.4 (C-3'), 31.8 (C-4), 31.6 (C-6), 22.2 (C-4', C-5'), 21.6 (ArCH₃), 20.3 (C-5), 14.1 (C-6') ppm.

Attempted synthesis of *N*-[3-(Hex-1*E*-en-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl]-diphenylphosphinamide (278)



A 10 mL Schlenk-flask was charged with ketimine **193** (148 mg, 500 μmol); $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (6.16 mg, 12.5 μmol), *rac*-binap (18.7 mg, 30.0 μmol) and THF (3.0 mL) were added, and the mixture was stirred for 1 h at rt. In parallel, a 10 mL Schlenk-flask was charged with $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ (168 mg, 650 μmol) and THF (2.0 mL) was added followed by hex-1-yne (68.4 μL , 600 μmol). The mixture was stirred for 1 h at rt, before the zirconocene solution was added. After 3 h, the reaction mixture was poured into a stirred mixture of MTBE (20 mL), H_2O (0.2 mL) and NaHCO_3 (0.2 g), stirred for 5 min, and dried over Na_2SO_4 . The suspension was filtered over celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure to yield 303 mg of the crude product. ^1H NMR spectroscopy of the crude product revealed ketimine **193** as sole characterizable compound and minor impurities from decomposition.

VI. Experiments According to Chapter D.III

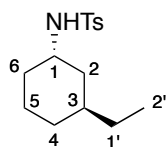
General Procedure for the Asymmetric Conjugate Addition (GP 7):

A mixture of copper(I)-thiophene-2-carboxylate (1.91 mg, 10.0 μmol), ligand (*S,R,R*)-**22** or (*S*)-**286** (10.8 mg, 20.0 μmol), and the respective ketimine (500 μmol) was dissolved in toluene (4 mL), stirred for 0.5 h at rt, and then cooled to the given temperature. ZnEt_2 (0.50 mL, 0.75 mmol, 1.5 M in toluene) was added slowly, and the resulting yellow solution was stirred for the given time at the given temperature. The reaction mixture was then poured into a mixture of MTBE (20 mL), H_2O (0.5 mL), and NaHCO_3 (0.5 g), stirred for 10 min, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure.

General Procedure for the Hydrogenation Catalyzed by $\text{RuCl}(\text{p-cymene})[\text{Ts-DPEN}]$ (GP 8):

The crude product of the conjugate addition was dissolved in MeCN (3 mL), $\text{RuCl}(\text{p-cymene})[\text{rac-Ts-DPEN}]$ (**277**, 15.9 mg, 25.0 μmol) and a 5:2 mixture of formic acid and triethyl amine (314 μL , 0.75 mmol) were added, and the reaction mixture was stirred for 16 h at rt. The solution was then poured into half-saturated brine (10 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, concentrated under reduced pressure, and purified by flash column chromatography over silica gel, eluents are given with the stated R_f values.

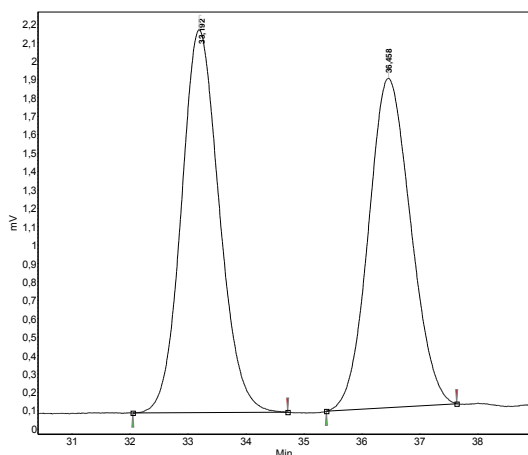
N-[(1*S*,3*S*)-3-Ethylcyclohexyl]-4-methylbenzenesulfonamide (*trans*-**285**)



Addition of ZnEt_2 : Preparation according to GP 7 and GP 8 using ketimine **52** (125 mg, 501 μmol) and ligand (*S*)-**286** (10.8 mg, 20.0 μmol), reaction time 1 h at $-30\text{ }^\circ\text{C}$, yielded 117 mg (83%) of amide *trans*-**285** as a colorless solid with a dr (*trans/cis*) >97:3.

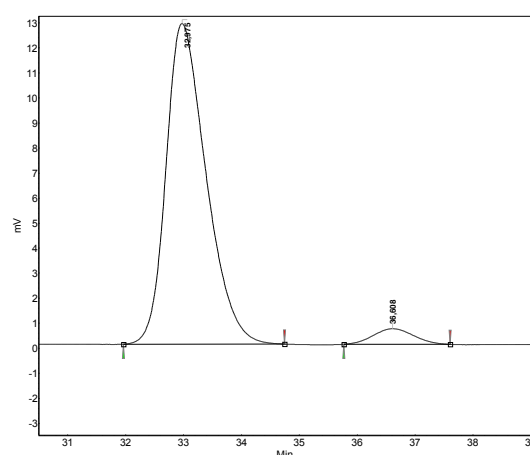
The enantiomeric excess was measured by HPLC (Daicel Chiralpak IA column, isocratic elution: *n*-hexane/2-propanol 98:2, flow rate 1.0 mL/min), **retention times** 33.0 min (major enantiomer), 36.6 min (minor enantiomer): 91% *ee*. The (*S*)-configuration at C-3 was assigned based on the configuration of enamide **284**. – R_f = 0.50 (CH_2Cl_2). – **Mp** = $68\text{ }^\circ\text{C}$.

– $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.5$ (c 1.0, CHCl_3). – $^1\text{H NMR}$ (500 MHz; CDCl_3): δ = 7.77 (m, 2H, Ar-H), 7.29 (m, 2H, Ar-H), 4.89 (d, 3J = 7.3 Hz, 1H, NH), 3.50 (m, 1H, 1-H), 2.41 (s, 3H, ArCH_3), 1.62-1.37 (m, 6H, 2-H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.32 (m, 1H, 3-H), 1.17-1.07 (m, 3H, 2-H, 1'-H), 0.93-0.86 (m, 1H, 4-H), 0.74 (t, 3J = 7.5 Hz, 3H, 2'-H) ppm. – $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz; CDCl_3): δ = 143.2 (C-Ar), 138.4 (C-Ar), 129.7 (C-Ar), 127.1 (C-Ar), 49.5 (C-1), 37.4 (C-2), 33.7 (C-3), 31.8 (C-6), 31.3 (C-4), 28.7 (C-1'), 21.6 (ArCH_3), 20.4 (C-5), 11.4 (C2') ppm. – **IR (neat)**: $\tilde{\nu}$ = 3277, 2927, 2872, 2850, 1598, 1421, 1322, 1163, 1142, 818, 708, 552, 515 cm^{-1} . – **ESI-HRMS** calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 304.1342; found 304.1341.



Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	33.192	51.11	2.1	1.6	51.114
2	UNKNOWN	36.458	48.89	1.8	1.5	48.886
Total			100.00	3.9	3.1	100.000



Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	32.975	95.36	12.8	10.3	95.357
2	UNKNOWN	36.608	4.64	0.6	0.5	4.643
Total			100.00	13.4	10.8	100.000

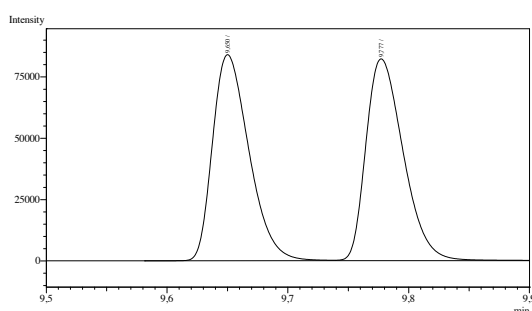
To determine the *ee* of the enamide after the conjugate addition, the crude product was dissolved in THF (5 mL) and aqueous HCl (1 mL, 6 M) and the solution was stirred for 1 h at rt. The reaction mixture was then diluted with pentane (5 mL), and saturated aqueous NaHCO_3 solution was added until the gas evolution ceased. The organic phase was separated, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification was performed by column chromatography over silica gel.

R_f = 0.31 (pentane/ Et_2O , 5:1). – The *ee* of the 3-ethylcyclohexanone thus obtained was measured by GC (Cyclodextrin TA; 4 min 80 °C isothermal \rightarrow 10 K min^{-1} to 130 °C \rightarrow 20 K min^{-1} to 170 °C \rightarrow 5 min isothermal; 45 cm s^{-1} gas flow), **retention times** 9.62 min (minor enantiomer), 9.70 min (major enantiomer). The (*S*)-configuration of enamide **284** was determined by comparison with an authentic sample of (3*S*)-ethylcyclohexanone, which was prepared according to literature.^[16]

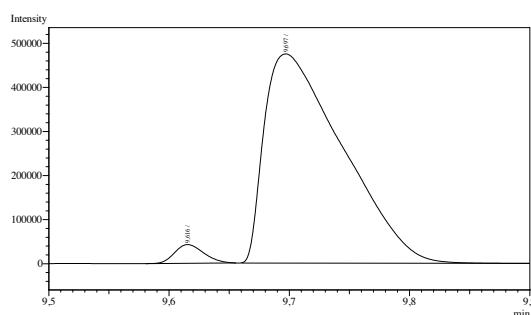
Addition of AlEt₃: Conjugate addition according to GP 7 using ketimine **52** (125 mg, 501 μ mol) and AlEt₃ (0.10 mL, 0.75 mmol) in Et₂O (4 mL), reaction time 1.5 h at –30 °C, yielded 124 mg of the crude product that contained TsNH₂, traces of ketimine **52** and cyclohexenone, and not unidentified decomposition products.

Addition of EtZnBr: Conjugate addition according to GP 7 using ketimine **52** (62.3 mg, 250 μ mol) and EtZnBr (0.50 mL, 0.50 mmol, 1.0 M in DMA) in toluene (2 mL), reaction time 16 h at 0 °C, yielded 138 mg of the crude product. The yield was estimated from the ¹H NMR spectrum of the crude product: The range from δ = 7.89-7.66 ppm was set to an integral value of „2“, as this represents both low-field shifted protons in any tosyl-bearing compounds, the relative intensity of the signals at δ = 5.35 (m_c, 1H, **284**) ppm indicates a yield of 30% at full conversion. No purification was performed. – 0% *ee*.

Addition of ZnEt₂, with Cu(OTf)₂ as copper source: Conjugate addition according to GP7 using ketimine **52** (125 mg, 501 μ mol) and Cu(OTf)₂ as copper source (3.61 mg, 10.0 μ mol), reaction time 40 min, yielded 163 mg of the crude product. – 94% *ee*.



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	9,650	176283	49,9279	83475
2	9,777	176792	50,0721	81199
Total		353075	100,0000	164674



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	9,616	71046	3,2017	41998
2	9,697	2147990	96,7983	473528
Total		2219036	100,0000	515526

Racemic amide **284** was prepared as follows: CuCl (49.5 mg, 500 μ mol) was suspended in THF (2 mL), cooled to –30 °C, and treated dropwise with EtMgBr (344 μ L, 750 μ mol, 2.18 M in Et₂O). The reaction mixture was stirred for 15 min, a solution of ketimine **52** (125 mg, 501 μ mol) in THF (2 mL) was added dropwise, and the reaction mixture was stirred for 1 h at –30 °C. Workup was performed as described in GP 7. Hydrogenation according to GP 8 yielded 42 mg (30%) of the racemic amide **285**.

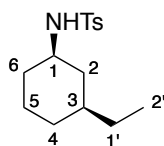
Preparation of Amide *trans*-**285** with 0.01 mol% Cu-catalyst

A mixture of copper(I)-thiophene-2-carboxylate (1.91 mg, 10.0 μmol) and ligand (*S,R,R*)-**22** (10.8 mg, 20.0 μmol) was dissolved in toluene (50 mL) and stirred for 3 h at rt. In a second flask, ketimine **52** (125 mg, 501 μmol) was dissolved in toluene (3.75 mL), an aliquot of the catalyst-containing solution (250 μL) was added, and the reaction mixture was cooled to $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. ZnEt_2 (0.50 mL, 0.75 mmol, 1.5 M in toluene) was slowly added, and the resulting yellow solution was stirred for 1 h at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Workup was performed according to GP 7, and hydrogenation according to GP 8 furnished 125 mg (89%) of amide *trans*-**285**. – 87% *ee*.

Monitoring of the 1,4-Addition by Continuous IR Detection

A 10 mL three-necked flask, equipped with the probe of a Mettler-Toledo ReactIR® device, was charged with a mixture of copper(I)-thiophene-2-carboxylate (3.82 mg, 20.0 μmol), ligand (*S,R,R*)-**22** (21.6 mg, 40.0 μmol), and ketimine **52** (249 mg, 0.999 mmol). Toluene (8 mL) was added, and the solution was stirred for 0.5 h at rt and then cooled to $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. ZnEt_2 (1.0 mL, 1.5 mmol, 1.5 M in toluene) was added rapidly, and simultaneously, data collection was started ($t = 0\text{ min}$). Then, the resulting yellow solution was stirred for 24 min at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Data analysis was performed using the decreasing IR band at 1320 cm^{-1} to determine conversion and the increasing IR band at 1129 cm^{-1} to determine product formation.

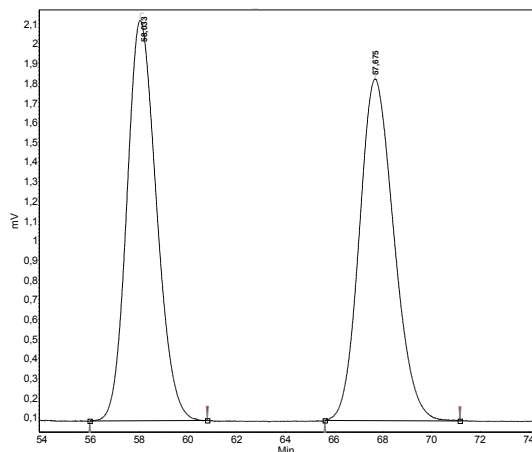
N-[(1*R*,3*S*)-3-Ethylcyclohexyl]-4-methylbenzenesulfonamide (*cis*-**285**)



Conjugate addition was performed according to GP 7 using ketimine **52** (125 mg, 501 μmol), reaction time 1 h at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. After workup, the crude product was cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, and a solution of *t*BuNH₂·BH₃ (91.3 mg, 1.05 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added. The reaction mixture was stirred for 16 h at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, then poured into half-saturated aqueous NH₄Cl (2 mL), and extracted with MTBE (3 \times 10 mL). The combined organic phases were washed with H₂O (10 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography over silica gel furnished 90 mg (64%) of amide *cis*-**285** as a colorless solid. – dr (*trans/cis*) before chromatography: 10:90, after chromatography: <3:97.

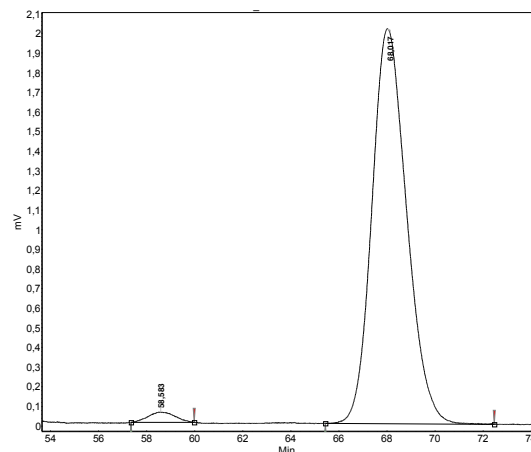
The enantiomeric excess was measured by HPLC (Daicel Chiralpak IC column, isocratic elution: *n*-hexane/2-propanol 95:5, flow rate 1.0 mL/min), **retention times** 58.6 min (minor enantiomer), 68.0 min (major enantiomer): 96% *ee*.

R_f = 0.25 (pentane/EtOAc, 10:1). – **Mp** = 54 °C. – **$[\alpha]_D^{20}$** = +22.8 (*c* 1.0, CHCl₃). – **^1H NMR** (500 MHz; CDCl₃): δ = 7.77 (m_c, 2H, Ar-H), 7.28 (m_c, 2H, Ar-H), 4.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, NH), 3.06 (m_c, 1H, 1-H), 2.41 (s, 3H, ArCH₃), 1.83-1.73 (m, 2H, 2-H, 6-H), 1.68-1.59 (m, 2H, 4-H, 5-H), 1.20-1.07 (m, 4H, 3-H, 4-H, 1'-H), 1.00 (m_c, 1H, 6-H), 0.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, 2'-H), 0.74-0.63 (m, 2H, 2-H, 5-H) ppm. – **^{13}C NMR** (125 MHz; CDCl₃): δ = 143.2 (C-Ar), 138.7 (C-Ar), 129.7 (C-Ar), 127.0 (C-Ar), 53.3 (C-1), 40.6 (C-2), 38.7 (C-3), 34.3 (C-6), 31.5 (C-5), 29.6 (C-1'), 24.9 (C-4), 21.6 (ArCH₃), 11.3 (C-2') ppm. – **IR (neat)**: $\tilde{\nu}$ = 3277, 2927, 2854, 1599, 1448, 1321, 1155, 1093, 813, 662, 568, 547 cm⁻¹. **ESI-HRMS** calcd. for C₁₅H₂₃NO₂SNa [M+Na]⁺: 304.1342; found 304.1341.



Peak results :

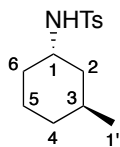
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	58.033	50.01	2.0	2.9	50.014
2	UNKNOWN	67.675	49.99	1.7	2.9	49.986
Total			100.00	3.8	5.7	100.000



Peak results :

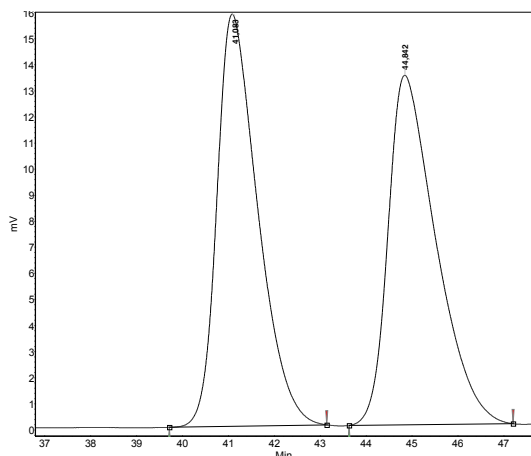
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
2	UNKNOWN	58.583	1.96	0.1	0.1	1.958
1	UNKNOWN	68.017	98.04	2.0	3.4	98.042
Total			100.00	2.1	3.4	100.000

Racemic preparation was performed as described above using racemic *O,O'*-(1,1'-dinaphthyl-2,2'-diyl)-*N,N*-di-*iso*-propylphosphoramidite (8.30 mg, 20.0 μ mol) and yielded 51 mg (36%) of racemic amide *cis*-**285**.

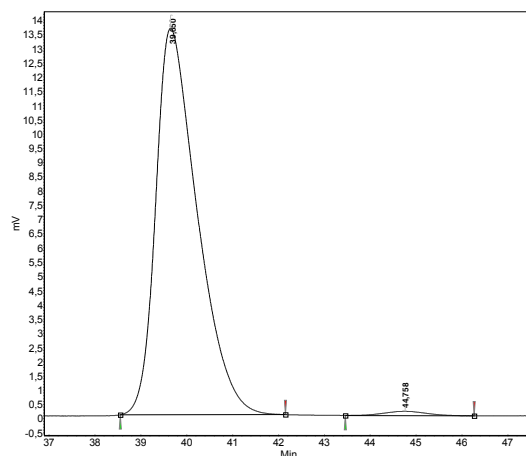
***N*-[(1*S*,3*S*)-3-Methylcyclohexyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**290**)**

Addition of ZnMe₂: Preparation according to GP 7 and GP 8 using ketimine **52** (125 mg, 501 μ mol) and ZnMe₂ (0.63 mL, 0.76 mmol, 1.2 M in toluene), reaction time 1 h at -30 °C, yielded 117 mg (87%) of amide **290** as a colorless solid with a dr (*trans/cis*) >97:3.

The enantiomeric excess was measured by HPLC (Daicel Chiralpak IA column, isocratic elution: *n*-hexane/2-propanol 98:2, flow rate 1.0 mL/min), **retention times** 39.7 min (major enantiomer), 44.8 min (minor enantiomer): 98% *ee*. The absolute configuration was assigned in analogy to amide **285**. – **R_f** = 0.44 (CH₂Cl₂). – **Mp** = 112 °C. – [α]_D²⁰ = -0.7 (c 1.0, CHCl₃). – **¹H NMR** (500 MHz; CDCl₃): δ = 7.77 (m_c, 2H, Ar-H), 7.28 (m_c, 2H, Ar-H), 5.01 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, NH), 3.49 (m_c, 1H, 1-H), 2.41 (s, 3H, ArCH₃), 1.62–1.33 (m, 7H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.09 (ddd, *J* = 13.5, 10.3, 3.4 Hz, 1H, 2-H), 0.92–0.84 (m, 1H, 4-H), 0.78 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, 1'-H) ppm. – **¹³C NMR** (125 MHz; CDCl₃): δ = 143.2 (C-Ar), 138.3 (C-Ar), 129.7 (C-Ar), 127.1 (C-Ar), 49.5 (C-1), 39.7 (C-2), 33.7 (C-4), 31.4 (C-6), 26.9 (C-3), 21.7 (C-1'), 21.6 (Ar-CH₃), 20.4 (C-5) ppm. – **IR (neat)**: $\tilde{\nu}$ = 3282, 2925, 2867, 1599, 1454, 1422, 1323, 1159, 1141, 1092, 813, 672, 549 cm⁻¹. – **ESI-HRMS** calcd. for C₁₄H₂₁NO₂SNa [M+Na]⁺: 290.1185; found 290.1183.

**Peak results :**

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	41.083	50.18	15.8	16.3	50.179
2	UNKNOWN	44.842	49.82	13.4	16.2	49.821
Total			100.00	29.2	32.4	100.000

**Peak results :**

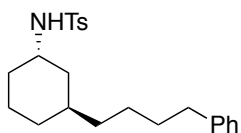
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	39.650	98.86	13.6	14.2	98.859
2	UNKNOWN	44.758	1.14	0.2	0.2	1.141
Total			100.00	13.7	14.4	100.000

Racemic conjugate addition was performed in analogy to a literature procedure:^[42] Ketimine **52** (125 mg, 501 μ mol) and [Rh(cod)Cl]₂ (6.16 mg, 12.5 μ mol) were dissolved in THF (2 mL), and the resulting yellow solution was cooled to 0 °C. Neat AlMe₃ (72 μ L, 0.75 mmol) was added dropwise, and the reaction mixture was stirred for 1 h at rt. The reaction mixture

was then poured into a mixture of MTBE (20 mL), H₂O (1 mL), and NaHCO₃ (0.5 g), stirred for 10 min, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Hydrogenation according to GP 8 yielded 70 mg (52%) of the racemic amide **290**.

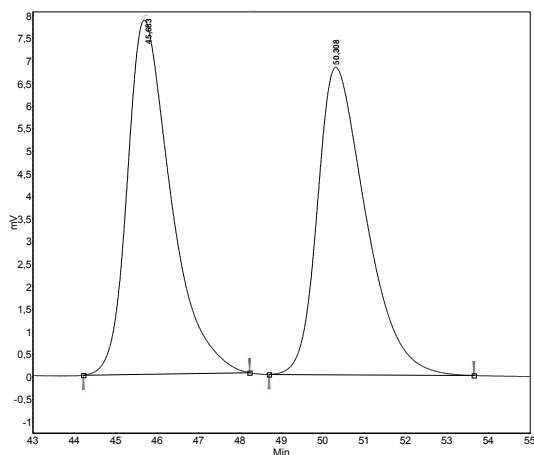
Asymmetric addition of AlMe₃: Conjugate addition according to GP 7 using ketimine **52** (125 mg, 501 μmol) and AlMe₃ (72 μL, 0.75 mmol) in Et₂O (4 mL), reaction time 1.5 h at –30 °C, and hydrogenation according to GP 8 yielded 37 mg (28%) of amide **290** with a dr (*trans/cis*) >97:3. – 96% *ee*.

***N*-[(1*S*,3*S*)-3-(4-phenylbutyl)cyclohexyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**295**)**



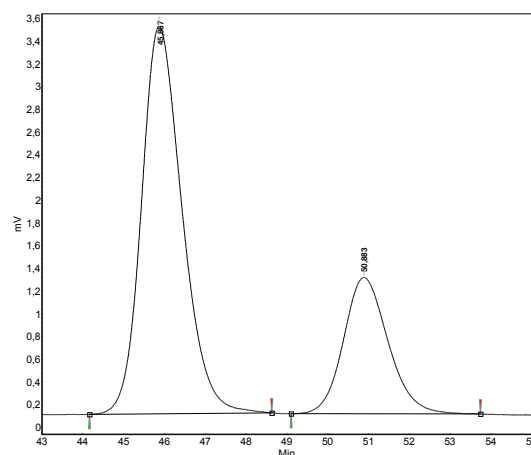
A 10 mL Schlenk-flask was charged with the preformed complex of CuOTf·C₆H₆ and ligand (*S,R,R*)-**22** (**294**, 12.1 mg, 20.0 μmol), CH₂Cl₂ (0.5 mL) was added, and the mixture was stirred for 40 min at rt. In parallel, a 10 mL Schlenk-flask was charged with Cp₂Zr(H)Cl (103 mg, 400 μmol) and CH₂Cl₂ (1.5 mL) was added followed by 4-phenylbut-1-ene (75.0 μL, 500 μmol). The mixture was stirred for 40 min at rt. The zirconocene solution was added to the catalyst mixture followed by ketimine **52** (49.8 mg, 200 μmol). The reaction mixture was stirred for 18 h at rt, while the progress was monitored via TLC. Workup according to GP 7 afforded 114 mg of the crude product, ¹H NMR spectroscopy revealed formation of the conjugate addition product at a low conversion. Hydrogenation according to GP 8 yielded 7 mg (9%) of amide **295** with a dr (*trans/cis*) > 97:3.

The enantiomeric excess was measured by HPLC (Daicel Chiralpak IA column, isocratic elution: *n*-hexane/2-propanol 98:2, flow rate 1.0 mL/min), **retention times** 45.9 min (major enantiomer), 50.9 min (minor enantiomer): 44% *ee*. – **R_f** = 0.64 (pentane/EtOAc, 5:1). – **¹H NMR** (300 MHz; CDCl₃): δ = 7.77-7.74 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 4H), 7.20-7.15 (m, 3H), 4.70 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.51 (m_c, 1H), 2.56 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.64-1.33 (m, 9H), 1.27-1.06 (m, 5H), 0.96-0.82 (m, 1H) ppm. – **¹³C NMR** (75.5 MHz; CDCl₃): δ = 143.2, 142.8, 138.4, 129.7, 128.5, 128.4, 127.2, 125.8, 40.5, 37.8, 36.0, 35.9, 32.0, 31.78, 31.76, 31.7, 26.6, 21.6, 20.5 ppm. – **ESI-HRMS** calcd. for C₂₃H₃₁NO₂SN_a: 408.1968; found: 408.1959.



Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area %
1	UNKNOWN	45.683	50.95	7.8	9.6	50.948
2	UNKNOWN	50.308	49.05	6.8	9.2	49.052
Total			100.00	14.6	18.8	100.000

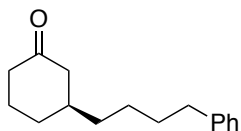


Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area %
1	UNKNOWN	45.867	72.17	3.4	3.9	72.173
2	UNKNOWN	50.883	27.83	1.2	1.5	27.827
Total			100.00	4.6	5.4	100.000

Racemic **295** was prepared in analogy to a literature procedure:^[239] A 10 mL Schlenk-flask was charged with $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ (103 mg, 400 μmol) and CH_2Cl_2 (1.5 mL) was added followed by 4-phenylbut-1-ene (75.0 μL , 500 μmol). The mixture was stirred for 1.5 h at rt, then CuBr (28.6 mg, 200 μmol) was added and the reaction mixture was stirred for 20 min, before ketimine **52** (49.8 mg, 200 μmol) was added. The reaction mixture was stirred for 19 h, while the progress was monitored via TLC. Workup according to GP 7 afforded 130 mg of the crude product, ^1H NMR spectroscopy revealed almost complete conversion. Hydrogenation according to GP 8 yielded 23 mg (30%) of amide **295** with a dr (*trans/cis*) = 91:9.

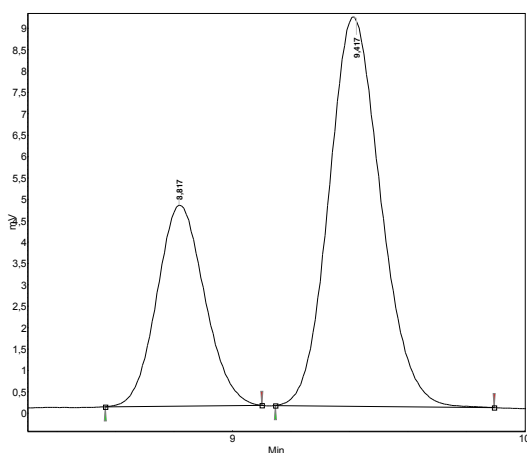
(3*S*)-(4-Phenylbutyl)cyclohexanone (**292**)



The preparation was performed according to a procedure of FLETCHER *et al.*:^[121] A 10 mL Schlenk-flask was charged with $\text{CuOTf} \cdot \text{C}_6\text{H}_6$ (11.6 mg, 40.0 μmol) and ligand (*S,R,R*)-**22** (43.2 mg, 80.0 μmol), Et_2O (1.0 mL) was added, and the mixture was stirred for 100 min at rt. In parallel, a 10 mL Schlenk-flask was charged with $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ (206 mg, 800 μmol) and Et_2O (1.5 mL) was added followed by 4-phenylbut-1-ene (150 μL , 1.00 mmol). The mixture was stirred for 20 min at rt. The zirconocene solution was added to the catalyst mixture followed by cyclohexenone (**7**, 39 μL , 0.40 mmol) then Me_3SiCl (0.25 mL, 2.0 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 3 h at rt and then poured into a mixture of MTBE (3 mL) and aqueous NH_4Cl (5 mL, 1 M). The organic phase was separated and the

aqueous phase was extracted with MTBE (3×5 mL), the combined organic phases were washed with saturated aqueous NaHCO_3 , dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography over silica gel yielded 28 mg (30%) of the title compound **292** as a colorless oil.

The enantiomeric excess was measured by HPLC (Daicel Chiralpak IC column, isocratic elution: *n*-hexane/2-propanol 95:5, flow rate 1.5 mL/min), **retention times** 8.8 min (minor enantiomer), 9.4 min (major enantiomer): 35% *ee*. For conditions and the racemic sample, see reference ^[121]. Analytical data were in accordance to those reported in the literature.^[121]



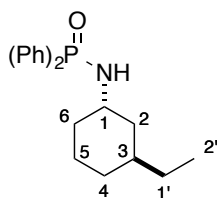
For a visualization of the HPLC trace, see reference 121.^[121]

Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	8.817	32.26	4.7	0.9	32.259
2	UNKNOWN	9.417	67.74	9.1	1.9	67.741
Total			100.00	13.8	2.8	100.000

retention times 8.974 min, 9.618 min

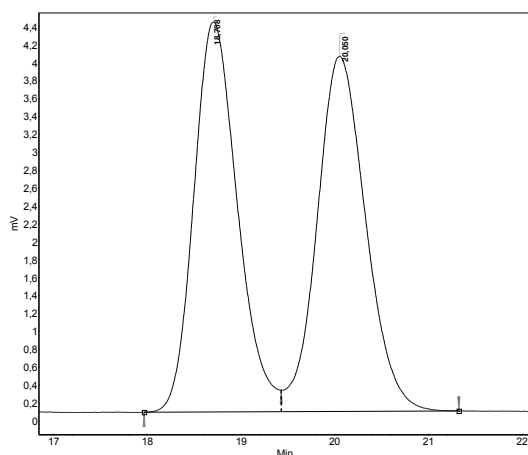
***N*-Diphenylphosphinoyl-(1*S**,3*S**)-3-ethylcyclohexylamide (**297**)**



Conjugate addition according to GP 7 using ketimine **193** (73.8 mg, 250 μmol), CuTC (0.96 mg, 5.0 μmol), ligand (*S,R,R*)-**22** (5.40 mg, 10.0 μmol), and ZnEt_2 (0.25 mL, 0.38 mmol, 1.5 M in toluene) in toluene (2 mL), reaction time 20 h at -30 $^{\circ}\text{C}$. The crude product was dissolved in THF (2.5 mL), and L-Selectride® (0.55 mL, 0.55 mmol, 1.0 M in THF) was added. The solution was stirred for 2.5 h, cooled to 0 $^{\circ}\text{C}$, then H_2O (0.5 mL), aqueous NaOH (0.1 mL, 15 w/w), and H_2O_2 (0.1 mL, 30 wt% in H_2O) were added subsequently. The mixture was stirred for 0.5 h at 0 $^{\circ}\text{C}$ and poured onto a mixture of H_2O (10 mL) and MTBE (10 mL). The organic phase was separated, and the aqueous phase was extracted with MTBE

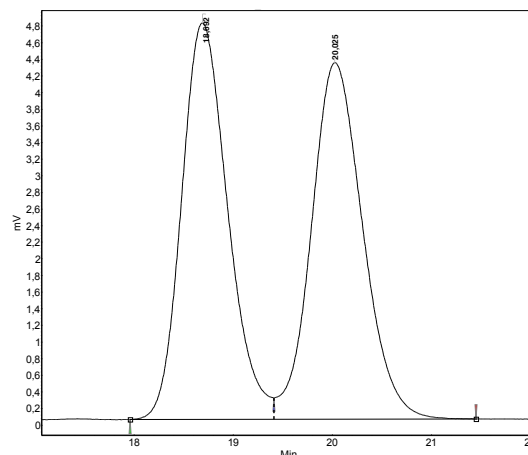
(2 × 10 mL). The combined organic phases were washed with brine (10 mL), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography over silica gel (CH₂Cl₂/THF, 85:15) yielded 51 mg (62%) of amide **297** as a colorless solid. – dr (*trans/cis*) >97:3.

The enantiomeric excess was measured by HPLC (Daicel Chiralpak IC column, isocratic elution: *n*-hexane/2-propanol 85:15, flow rate 1.0 mL/min), **retention times** 18.7 min (first enantiomer), 20.0 min (second enantiomer): 0% *ee*. – **R_f** = 0.35 (CH₂Cl₂/THF, 85:15) – **Mp** = 117–118°C. – **¹H NMR** (500 MHz; CDCl₃, *NH* not visible): δ = 7.94–7.88 (m, 4H, Ar-H), 7.51–7.47 (m, 2H, Ar-H), 7.46–7.42 (m, 4H, Ar-H), 3.44 (m_c, 1H, 1-H), 1.74–1.42 (m, 7H, 2-H, 3-H, 4H, 5-H, 6-H), 1.36–1.30 (m, 1H, 2-H), 1.24–1.15 (m, 2H, 1'-H), 1.02–0.95 (m, 1H, 4-H), 0.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 2'-H) ppm. – **¹³C NMR** (125 MHz; CDCl₃): δ = 132.4 (d, *J*_{C,P} = 9.4 Hz, C-Ar), 132.2 (d, *J*_{C,P} = 9.5 Hz, C-Ar), 131.9 (C-Ar), 128.6 (d, *J*_{C,P} = 12.5 Hz, C-Ar), 46.9 (C-1), 39.7 (d, *J*_{C,P} = 4.8 Hz, C-2), 34.1 (C-3), 34.0 (C-6), 31.2 (C-4), 28.5 (C-1'), 20.5 (C-5), 11.6 (C-2') ppm. – **IR (neat)**: $\tilde{\nu}$ = 3199, 2924, 1437, 1186, 1121, 1109, 748, 721, 693, 555, 526 cm⁻¹. – **ESI-HRMS** calcd. for C₂₀H₂₆NOPNa [M+Na]⁺: 350.1644; found 350.1633.



Peak results :

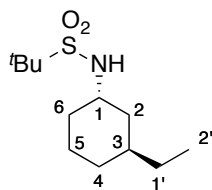
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	18.708	49.59	4.4	2.3	49.591
2	UNKNOWN	20.050	50.41	4.0	2.4	50.409
Total			100.00	8.3	4.7	100.000



Peak results :

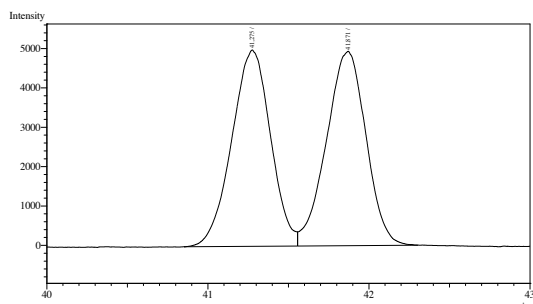
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	18.692	49.98	4.8	2.6	49.975
2	UNKNOWN	20.025	50.02	4.3	2.6	50.025
Total			100.00	9.1	5.1	100.000

Racemic preparation was performed as described above using racemic *O,O'*-(1,1'-dinaphthyl-2,2'-diyl)-*N,N*-di-*iso*-propylphosphoramidite (4.15 mg, 10.0 μmol) and yielded 44 mg (54%) of the racemic amide **297**.

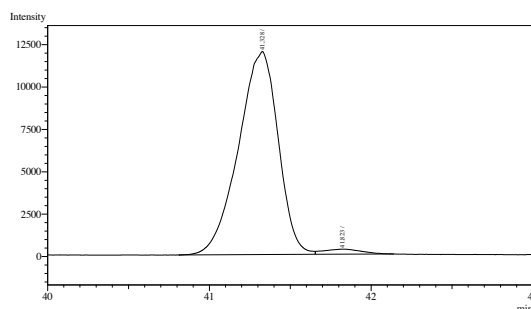
***N*-[(1*S*,3*S*)-3-Ethylcyclohexyl]-*tert*-butylsulfonamide (**298**)**


Conjugate addition according to GP 7 using ketimine **197** (53.8 mg, 250 μ mol), CuTC (0.96 mg, 5.0 μ mol), ligand (*S,R,R*)-**22** (5.40 mg, 10.0 μ mol), and ZnEt₂ (0.25 mL, 0.38 mmol, 1.5 M in toluene) in toluene (2mL), reaction time 20 h at -30°C . Hydrogenation according to GP 8 with racemic RuCl(*p*-cymene)[Ts-DPEN] (*rac*-**277**, 7.95 mg, 12.5 μ mol) and a 5:2 mixture of formic acid and triethyl amine (157 μ L, 374 μ mol) yielded 37 mg (60%) of amide **298** as a colorless oil that crystallized in the freezer. – dr (*trans/cis*) >97:3.

The enantiomeric excess was measured by GC (Cyclodextrin TA; 2 min 100 $^{\circ}\text{C}$ isothermal \rightarrow 2 K min⁻¹ to 140 $^{\circ}\text{C}$ \rightarrow 20 min isothermal \rightarrow 1 K min⁻¹ to 160 $^{\circ}\text{C}$ \rightarrow 50 min isothermal; 45 cm s⁻¹ gas flow), **retention times** 41.3 min (major enantiomer), 41.8 min (minor enantiomer): 95% *ee*. The absolute configuration was assigned in analogy to amide *trans*-**285**. – *R*_f = 0.30 (CH₂Cl₂). – *Mp* = 54 $^{\circ}\text{C}$. – [α]_D²⁰ = +1.3 (c 1.0, CHCl₃). – ¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ = 4.16 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, NH), 3.67 (mc, 1H, 1-H), 1.74-1.69 (m, 1H, 2-H), 1.65-1.56 (m, 4H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.47-1.38 (m, 12H, 2-H, 3-H, 4-H, C(CH₃)₃), 1.27-1.21 (m, 2H, 1'-H), 1.05-0.97 (m, 1H, 5-H), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 2'-H) ppm. – ¹³C NMR (125 MHz; CDCl₃): δ = 59.7 (C(CH₃)₃), 50.7 (C-1), 38.8 (C-2), 34.2 (C-3), 33.3 (C-6), 31.0 (C-5), 28.3 (C-1'), 24.5 (C(CH₃)₃), 20.6 (C-4), 11.6 (C-2') ppm. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3290, 2958, 2927, 2873, 1478, 1294, 1124, 677, 514 cm⁻¹. – ESI-HRMS calcd. for C₁₂H₂₅NO₂SNa [M+Na]⁺: 270.1498; found 270.1497.



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	41.275	83635	49.8018	4986
2	41.871	84301	50.1982	4936
Total		167936	100.0000	9922

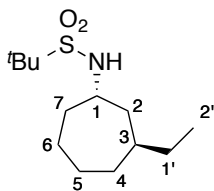


Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	41.328	204614	97.7171	11970
2	41.823	4780	2.2829	296
Total		209394	100.0000	12266

Racemic conjugate addition was performed as follows: CuCl (24.8 mg, 251 μ mol) was suspended in THF (1 mL) and cooled to -30°C , then EtMgBr (172 μ L, 375 μ mol, 2.18 M in Et₂O) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 15 min, a solution of ketimine **197** (53.8 mg, 250 μ mol) in THF (1 mL) was added dropwise, and the reaction mixture was stirred for 1 h at -30°C . Workup was performed according to GP 7.

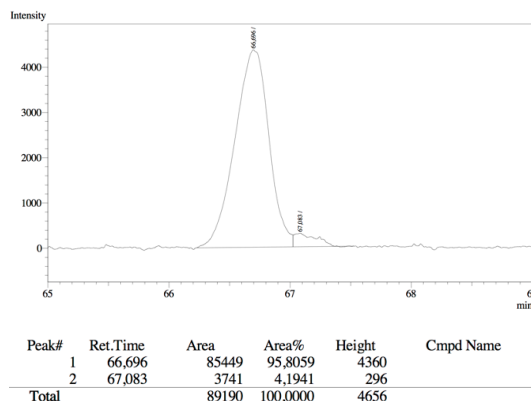
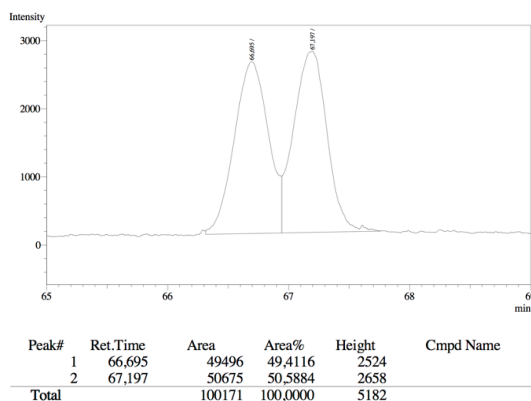
Hydrogenation according to GP 8 with racemic RuCl(*p*-cymene)[*rac*-Ts-DPEN] (*rac*-**277**, 7.95 mg, 12.5 μ mol) and a 5:2 mixture of formic acid and triethyl amine (157 μ L, 374 μ mol) yielded 13 mg (21%) of the racemic amide **298**.

***N*-[(1*S*,3*S*)-3-Ethylcycloheptyl]-*tert*-butylsulfonamide (**299**)**



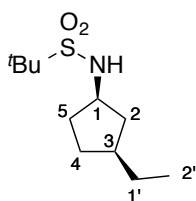
Conjugate addition according to GP 7 using ketimine **198** (57.3 mg, 250 μ mol), CuTC (0.96 mg, 5.0 μ mol), ligand (*S,R,R*)-**22** (5.40 mg, 10.0 μ mol), and ZnEt₂ (0.25 mL, 0.38 mmol, 1.5 M in toluene) in toluene (2 mL), reaction time 16 h at -30°C . Hydrogenation according to GP 8 with RuCl(*p*-cymene)[*rac*-Ts-DPEN] (*rac*-**277**, 7.95 mg, 12.5 μ mol) and a 5:2 mixture of formic acid and triethyl amine (157 μ L, 374 μ mol) yielded 43 mg (66%) of amide **299** as a colorless oil that crystallized in the freezer. – dr (*trans/cis*) before chromatography: 96:4, after chromatography: 97:3.

The enantiomeric excess was measured by GC (Cyclodextrin TA; 2 min 100°C isothermal \rightarrow 2 K min^{-1} to 140°C \rightarrow 20 min isothermal \rightarrow 0.5 K min^{-1} to 160°C \rightarrow 50 min isothermal; 30 cm s^{-1} gas flow), **retention times** 66.7 min (major enantiomer), 67.1 min (minor enantiomer): $\sim 92\%$ *ee*. The absolute configuration was assigned in analogy to amide *trans*-**285**. – *R_f* = 0.17 (pentane/EtOAc, 15:1). – *Mp* = 35°C . – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.2$ (c 1.0, CHCl₃). – **¹H NMR** (500 MHz; CDCl₃): δ = 3.99 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, *NH*), 3.62 (m_c, 1H, 1-H), 2.01 (m_c, 1H, 7-H), 1.82-1.65 (m, 5H, 2-H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.60-1.53 (m, 1H, 7-H), 1.46-1.24 (m, 14H, 1'-H, 3-H, 5-H, 6-H, C(CH₃)₃), 1.17-1.09 (m, 1H, 4-H), 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 2'-H) ppm. – **¹³C NMR** (125 MHz; CDCl₃): δ = 59.7 (C(CH₃)₃), 54.2 (C-1), 42.1 (C-2), 37.3 (C-7), 36.2 (C-3), 34.4 (C-4), 30.5 (C-1'), 28.3 (C-6), 25.5 (C-5), 24.4 (C(CH₃)₃), 11.9 (C-2') ppm. – **IR (neat)**: $\tilde{\nu}$ = 3268, 2921, 2855, 1440, 1306, 1125, 1048, 666 cm^{-1} . – **ESI-HRMS** calcd. for C₁₃H₂₇NO₂SNa [M+Na]⁺: 284.1655; found 284.1651.



Racemic preparation was performed as described above using racemic O,O'-(1,1'-dinaphthyl-2,2'-diyl)-N,N-di-*iso*-propylphosphoramidite (4.15 mg, 10.0 μ mol) and yielded 30 mg (46%) of the racemic amide **299**.

N-[(1R,3S)-3-Ethylcyclopentyl]-*tert*-butylsulfonamide (**300**)

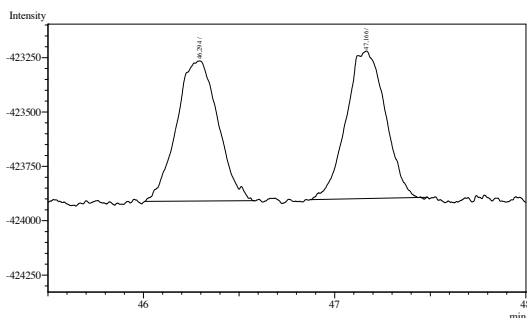


Conjugate addition according to GP 7 using ketimine **196** (50.3 mg, 250 μ mol), CuTC (0.96 mg, 5.0 μ mol), ligand (*S,R,R*)-**22** (5.40 mg, 10.0 μ mol), and ZnEt₂ (0.25 mL, 0.38 mmol, 1.5 M in toluene) in toluene (2 mL), reaction time 20 h at -30 °C. Hydrogenation according to GP 8 with RuCl(*p*-cymene)[(*S,S*)-Ts-DPEN] ((*S,S*)-**277**, 7.95 mg, 12.5 μ mol) and a

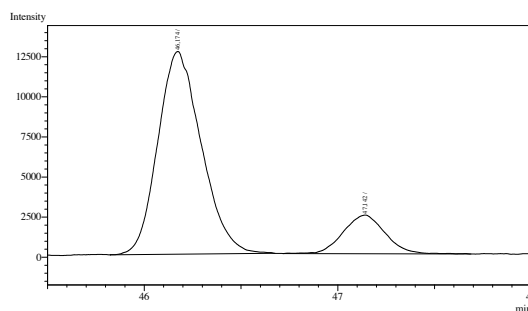
5:2 mixture of formic acid and triethyl amine (157 μ L, 374 μ mol) yielded 42 mg (72%) of amide **300** as a colorless oil that crystallized in the freezer. – dr (*trans/cis*) before chromatography: 23:77, after chromatography: 23:77.

The enantiomeric excess was measured by GC (Cyclodextrin TA; 2 min 100 °C isothermal \rightarrow 2 K min⁻¹ to 140 °C \rightarrow 20 min isothermal \rightarrow 1 K min⁻¹ to 160 °C \rightarrow 50 min isothermal; 45 cm s⁻¹ gas flow), **retention times** 46.2 min (major enantiomer), 47.1 min (minor enantiomer): 69% *ee*. Enantiomers of the minor diastereomer could not be separated; the absolute configuration was assigned in analogy to amide *trans*-**285**. – **R_f** = 0.15 (CH₂Cl₂). – **Mp** = 47–49 °C. – [α]_D²⁰ = +1.3 (*c* 1.0, CHCl₃). – **¹H NMR** (500 MHz; CDCl₃, signals of the minor diastereomer marked with “#”): δ = 4.14 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, NH#), 4.09 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, NH), 3.83 (mc, 1H, 1-H#), 3.75 (mc, 1H, 1-H), 2.25 (ddd, *J* = 12.5, 6.8, 6.8 Hz, 1H, 2-H), 2.13–2.07 (m, 1H, 5-H#), 2.05–1.98 (m, 1H, 5-H), 1.88 (mc, 2H, 3-H#), 1.78–1.67 (m, 2H, 3-H, 4-H), 1.59 (dt, *J* = 13.4, 7.7 Hz, 1H, 2-H#), 1.54–1.44 (m, 1H, 5-H), 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.35–1.23 (m, 3H, 1'-H, 4-H), 1.09 (ddd, *J* = 9.5, 8.1, 4.2 Hz, 1H, 2-H#), 1.02 (ddd, *J* = 12.5, 9.7, 9.7 Hz, 1H, 2-H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 2'-H) ppm. – **¹³C NMR** (125 MHz; CDCl₃,

signals of the minor diastereomer marked with “#”): δ = 59.63 ($C(CH_3)_3\#$), 59.61 ($C(CH_3)_3$), 56.4 (C-1), 56.1 (C-1#), 41.8 (C-2), 40.7 (C-2#), 39.8 (C-3), 39.4 (C-3#), 35.1 (C-5#), 33.9 (C-5), 30.6 (C-4#), 29.7 (C-4), 29.3 (C-1'), 29.1 (C-1'#), 24.5 ($C(CH_3)_3$), 12.8 (C-2') ppm. – **IR (neat)**: $\tilde{\nu}$ = 3289, 2958, 2931, 2873, 1477, 1297, 1116, 933, 667 cm^{-1} . – **ESI-HRMS** calcd. for $C_{11}H_{23}NO_2SNa$ $[M+Na]^+$: 256.1342; found 256.1339.



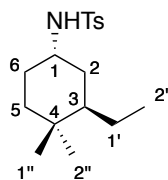
Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	46,294	9731	50,0719	645
2	47,166	9703	49,9281	678
Total		19434	100,0000	1323



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	46,174	197392	84,4600	12634
2	47,142	36318	15,5400	2409
Total		233710	100,0000	15043

Racemic conjugate addition was performed as described above using racemic *O,O'*-(1,1'-dinaphthyl-2,2'-diyl)-*N,N*-di-*iso*-propylphosphoramidite (4.15 mg, 10.0 μ mol). The crude conjugate addition product was dissolved in EtOH (2 mL), $NaBH_4$ (94.5 mg, 2.50 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred for 16 h at rt. The reaction mixture was then poured into saturated aqueous NH_4Cl (10 mL), extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure. Column chromatography over silica gel yielded 17 mg (29%) of the racemic amide **300**.

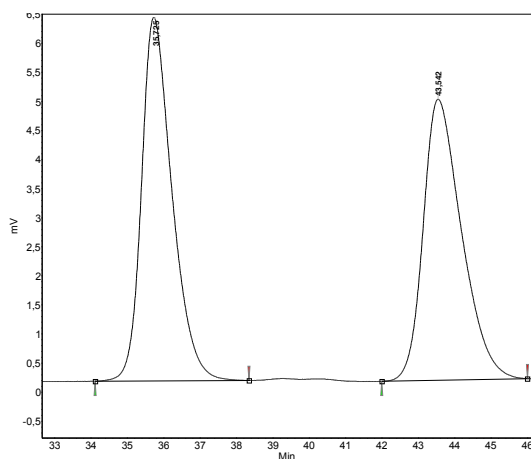
N-[(1*S*,3*R*)-4,4-Dimethyl-3-ethylcyclohexyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**301**)



Conjugate addition according to GP 7 using ketimine **180** (69.3 mg, 250 μ mol), CuTC (0.96 mg, 5.0 μ mol), ligand (*S,R,R*)-**22** (5.40 mg, 10.0 μ mol), and $ZnEt_2$ (0.25 mL, 0.38 mmol, 1.5 M in toluene) in toluene (2 mL), reaction time 18 h at -10 $^{\circ}C$. Hydrogenation according to GP 8 with $RuCl(p\text{-cymene})[rac\text{-Ts-DPEN}]$ (**277**, 7.95 mg, 12.5 μ mol) and a 5:2 mixture of formic acid and triethyl amine (157 μ L, 374 μ mol) yielded 67 mg (87%) of amide **301** as a colorless solid with a dr (*trans/cis*) >97:3.

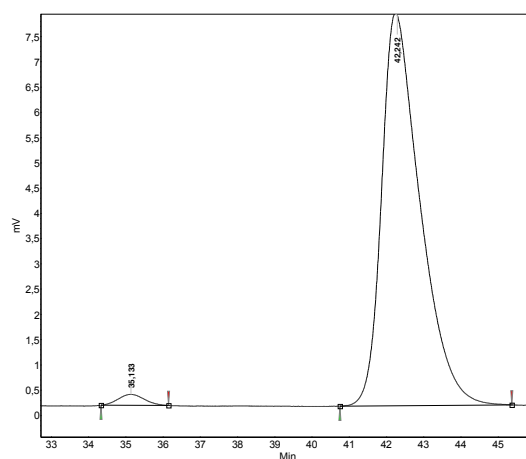
The enantiomeric excess was measured by HPLC (Daicel Chiralpak IA column, isocratic elution: *n*-hexane/2-propanol 98:2, flow rate 1.0 mL/min), **retention times** 35.1 min (minor enantiomer), 42.2 min (major enantiomer): 96% *ee*. The absolute configuration was assigned

in analogy to amide *trans*-**285**. – $R_f = 0.37$ (pentane/EtOAc, 10:1). – $M_p = 100\text{ }^\circ\text{C}$. – $[\alpha]_D^{20} = -23.1$ (c 1.0, CHCl_3). – $^1\text{H NMR}$ (500 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.77$ (m, 2H, H-Ar), 7.29 (m, 2H, ArH), 4.66 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, NH), 3.48 (m, 1H, 1-H), 2.42 (s, 3H, ArCH_3), 1.60-1.48 (m, 3H, 1'-H, 5-H, 6-H), 1.44-1.39 (m, 1H, 6-H), 1.28 (m, 1H, 2-H), 1.21-1.15 (m, 2H, 1'-H, 2-H), 1.02 (m, 1H, 3-H), 0.88 (s, 3H, 2''-H*), 0.84-0.75 (m, 1H, 5-H), 0.71 (s, 3H, 1''-H*), 0.69 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, 2'-H) ppm. – $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz; CDCl_3): $\delta = 143.3$ (C-Ar), 138.4 (C-Ar), 129.8 (C-Ar), 127.2 (C-Ar), 49.4 (C-1), 43.0 (C-3), 35.4 (C-2), 32.9 (C-4), 31.6 (C-1'), 29.8 (C-1''*), 27.8 (C-6), 22.1 (C-5), 21.6 (ArCH_3), 20.6 (C-2''*), 12.6 (C-2') ppm. – **IR** (neat): $\tilde{\nu} = 3279, 2961, 2939, 2867, 1428, 1325, 1152, 683, 552\text{ cm}^{-1}$. – **ESI-HRMS** calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 332.1655; found 332.1654.



Peak results :

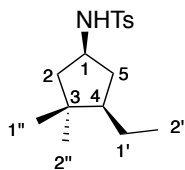
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	35.725	50.79	6.3	6.1	50.787
2	UNKNOWN	43.542	49.21	4.8	5.9	49.213
Total			100.00	11.1	12.0	100.000



Peak results :

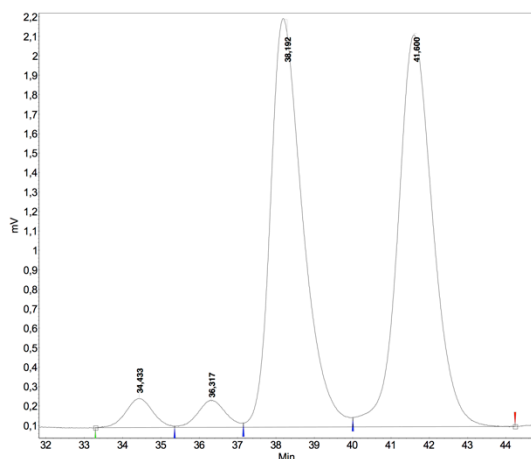
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	35.133	1.87	0.2	0.2	1.867
2	UNKNOWN	42.242	98.13	7.8	9.3	98.133
Total			100.00	8.0	9.5	100.000

Racemic conjugate addition was performed as follows: CuCl (24.8 mg, 251 μmol) was suspended in THF (1 mL) and cooled to $-10\text{ }^\circ\text{C}$, and EtMgBr (172 μL , 375 μmol , 2.18 m in Et_2O) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 15 min, a solution of ketimine **180** (69.3 mg, 250 μmol) in THF (1 mL) was added dropwise, and the reaction mixture was stirred for 18 h at $10\text{ }^\circ\text{C}$. Workup was performed according to GP 7; hydrogenation according to GP 8 and repeated column chromatography over silica gel yielded an analytical sample of the racemic amide **301**.

***N*-[(1*S*,4*R*)-3,3-Dimethyl-4-ethylcyclopentyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**302**)**


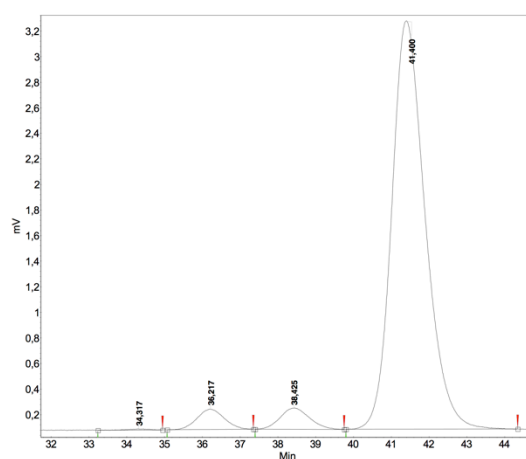
Conjugate addition according to GP 7 using ketimine **186** (65.8 mg, 250 μmol), CuTC (0.96 mg, 5.0 μmol), ligand (*S,R,R*)-**22** (5.40 mg, 10.0 μmol), and ZnEt_2 (0.25 mL, 0.38 mmol, 1.5 M in toluene) in toluene (2 mL), reaction time 5 h at $-30\text{ }^\circ\text{C}$. The crude product was dissolved in EtOH (2 mL) and cooled to $-15\text{ }^\circ\text{C}$, and NaBH_4 (94.5 mg, 2.50 mmol) was added. The solution was stirred for 20 h at this temperature, poured into saturated aqueous NH_4Cl (10 mL), and extracted with CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{ mL}$). The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure; the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel. Amide **302** (52 mg, 70%) was obtained as a viscous, colorless oil that crystallized in the freezer.

dr (*trans/cis*) before chromatography: 7:93, after chromatography: 7:93. – The enantiomeric excesses were measured by HPLC (Daicel Chiralpak IA column, isocratic elution: *n*-hexane/2-propanol 98:2, flow rate 1.0 mL/min); *cis*-**302**: **retention times** 38.4 min (minor enantiomer), 41.4 min (major enantiomer): 91% *ee*; *trans*-**302**: **retention times** 34.3 min (minor enantiomer), 36.2 min (major enantiomer): 91% *ee*. The absolute configuration was assigned in analogy to amide *trans*-**285**. – $R_f = 0.32$ (CH_2Cl_2). – **Mp** = $74\text{--}75\text{ }^\circ\text{C}$. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11.7$ (c 1.0, CHCl_3). – **^1H NMR** (500 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.75$ (m_c, 2H, Ar-H), 7.29 (m_c, 2H, Ar-H), 4.95 (s, 1H, NH), 3.54 (m_c, 1H, 1-H), 2.42 (s, 3H, ArCH₃), 2.12 (m_c, 1H, 5-H), 1.72 (dd, $J = 13.7, 9.2\text{ Hz}$, 1H, 2-H), 1.37 (m_c, 1H, 1'-H), 1.28 (dd, $J = 13.7, 6.1\text{ Hz}$, 1H, 2-H), 1.22–1.16 (m, 1H, 4-H), 1.15–1.09 (m, 1H, 5-H), 1.03–0.96 (m, 1H, 1'-H), 0.87 (s, 3H, 1''-H), 0.79 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 3H, 2'-H), 0.78 (s, 3H, 2''-H) ppm. – **^{13}C NMR** (125 MHz; CDCl_3): $\delta = 143.3$ (C-Ar), 137.9 (C-Ar), 129.7 (C-Ar), 127.2 (C-Ar), 51.9 (C-1), 50.6 (C-4), 49.4 (C-2), 39.40 (C-3), 39.36 (C-5), 29.2 (C-1''), 24.2 (C-2''), 22.6 (C-1'), 21.6 (ArCH₃), 13.6 (C-2') ppm. – **IR (neat)**: $\tilde{\nu} = 3274, 2956, 2865, 1598, 1495, 1319, 1304, 1156, 1092, 813, 661, 565, 546\text{ cm}^{-1}$. – **ESI-HRMS** calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 318.1498; found 318.1500.



Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	34.433	2.75	0.1	0.1	2.747
2	UNKNOWN	36.317	2.64	0.1	0.1	2.636
3	UNKNOWN	38.192	46.47	2.1	2.0	46.472
4	UNKNOWN	41.600	48.14	2.0	2.1	48.144
Total			100.00	4.4	4.4	100.000

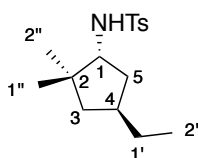


Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
4	UNKNOWN	34.317	0.17	0.0	0.0	0.168
3	UNKNOWN	36.217	3.70	0.2	0.1	3.698
1	UNKNOWN	38.425	4.19	0.2	0.1	4.191
2	UNKNOWN	41.400	91.94	3.2	3.3	91.942
Total			100.00	3.5	3.6	100.000

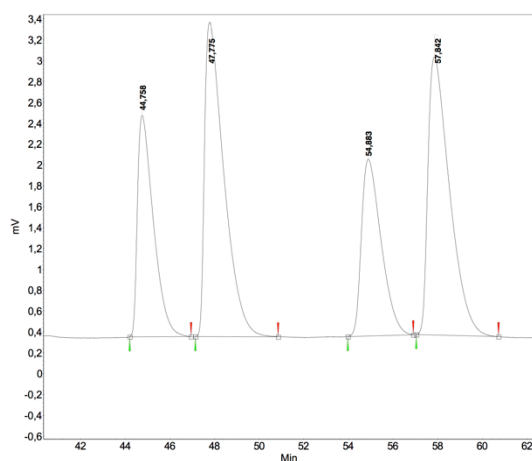
Racemic conjugate addition was performed as follows: CuCl (49.5 mg, 500 μ mol) was suspended in THF (2 mL) and cooled to -30 $^{\circ}$ C, and EtMgBr (344 μ L, 750 μ mol, 2.18 M in Et₂O) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 15 min, a solution of ketimine **186** (132 mg, 501 μ mol) in THF (2 mL) was added dropwise, and the reaction mixture was stirred for 5 h at 30 $^{\circ}$ C. Workup was performed according to GP 7; hydrogenation according to GP 8 and repeated column chromatography over silica gel yielded an analytical sample of the racemic amide **302**.

N-[(1*R*,4*S*)-2,2-Dimethyl-4-ethylcyclopentyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**304**)



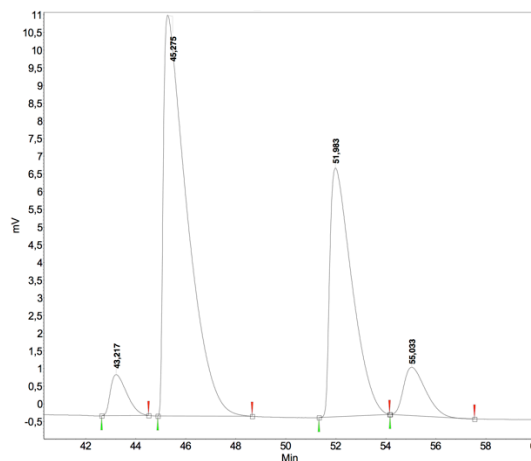
Reduction with NaBH₄: Conjugate addition according to GP 7 using ketimine **187** (65.8 mg, 250 μ mol), CuTC (0.96 mg, 5.0 μ mol), ligand (*S,R,R*)-**22** (5.40 mg, 10.0 μ mol), and ZnEt₂ (0.25 mL, 0.38 mmol, 1.5 M in toluene) in toluene (2 mL), reaction time 20 h at -30 $^{\circ}$ C. The crude product was dissolved in EtOH (2 mL) and cooled to 0 $^{\circ}$ C, and NaBH₄ (94.5 mg, 2.50 mmol) was added. The solution was stirred for 16 h at this temperature, poured into saturated aqueous NH₄Cl (10 mL), and extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 10 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography over silica gel yielded 66 mg (89%) of amide **304** as a viscous, colorless oil that crystallized in the freezer.

dr (*trans/cis*) before chromatography: 64:36, after chromatography: 64:36. – The enantiomeric excesses were measured by HPLC (Daicel Chiralpak IA column coupled with a Daicel Chiralpak IB column, isocratic elution: *n*-hexane/2-propanol 98:2, flow rate 1.0 mL/min); ***trans*-304**: **retention times** 45.3 min (major enantiomer), 55.0 min (minor enantiomer): 80% *ee*; ***cis*-304**: **retention times** 43.2 min (minor enantiomer), 52.0 min (major enantiomer): 78% *ee*. The absolute configurations were assigned in analogy to amide ***trans*-285**. – $R_f = 0.33$ (CH₂Cl₂). – **Mp** = 102 °C. – $[\alpha]_D^{20} = +0.6$ (*c* 1.0, CHCl₃). – **¹H NMR** (500 MHz; CDCl₃, signals of ***cis*-301** marked with “#”): δ = 7.77 (m_c, 2H, Ar-H), 7.28 (m_c, 2H, Ar-H), 4.84 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, NH#), 4.79 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, NH), 3.11-3.18 (m, 1H, 1-H), 2.41 (s, 3H, ArCH₃), 1.85-1.79 (m, 1H, 5-H#, 4-H), 1.63-1.57 (m, 1H, 3-H, 4-H#), 1.52-1.45 (m, 1H, 5-H), 1.40-1.34 (m, 1H, 5-H), 1.25-1.14 (m, 2H, 1'-H), 1.08-1.04 (m, 1H, 3-H#), 1.02-0.98 (m, 1H, 5H#), 0.95-0.89 (m, 1H, 3-H), 0.87 (s, 3H, 1"-H, 2"-H#), 0.85 (s, 3H, 1"-H#), 0.81 (s, 3H, 2"-H), 0.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 2'-H#), 0.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 2'-H) ppm. – **¹³C NMR** (125 MHz; CDCl₃; signals of ***cis*-304** marked with “#”): δ = 143.2 (CAr), 138.3 (C-Ar), 129.6 (C-Ar), 127.2 (C-Ar), 63.0 (C-1#), 62.0 (C-1), 46.1 (C-3), 45.3 (C-3#), 41.8 (C-2), 40.2 (C-2#), 38.9 (C-5#), 37.2 (C-5), 36.1 (C-4#), 35.4 (C-4), 30.2 (C-1'), 29.9 (C1'#), 28.3 (C-2"#), 26.8 (C-1"), 24.5 (C-1"#), 21.6 (ArCH₃), 21.1 (C-2"), 12.8 (C-2'#), 12.4 (C-2') ppm. – **IR (neat)**: $\tilde{\nu}$ = 3256, 2955, 2930, 2872, 1320, 1156, 1084, 809, 669, 570 cm⁻¹. – **ESI-HRMS** calcd. for C₁₆H₂₅NO₂SNa [M+Na]⁺: 318.1498; found 318.1497.



Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area [%]
1	UNKNOWN	44.758	18.50	2.1	1.8	18.505
2	UNKNOWN	47.775	31.81	3.0	3.0	31.815
3	UNKNOWN	54.883	18.24	1.7	1.7	18.237
4	UNKNOWN	57.842	31.44	2.7	3.0	31.444
Total			100.00	9.5	9.5	100.000



Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area [%]
1	UNKNOWN	43.217	4.01	1.2	0.9	4.007
2	UNKNOWN	45.275	56.66	11.3	12.4	56.659
3	UNKNOWN	51.983	33.01	7.0	7.2	33.008
4	UNKNOWN	55.033	6.33	1.4	1.4	6.326
Total			100.00	20.9	21.9	100.000

Attempted reduction with L-Selectride®: Conjugate addition according to GP 7 using ketimine **187** (65.8 mg, 250 μmol), CuTC (0.96 mg, 5.0 μmol), ligand (*S,R,R*)-**22** (5.40 mg, 10.0 μmol), and ZnEt_2 (0.25 mL, 0.38 mmol, 1.5 M in toluene) in toluene (2 mL), reaction time 15 h at $-30\text{ }^\circ\text{C}$. The crude product was dissolved in THF (2.5 mL), then L-Selectride® (0.53 mL, 0.53 mmol, 1.0 M in THF) was added. The solution immediately turned yellow and evolution of gas was observed. Stirring was continued for 19 h, then the solution was split into two portions.

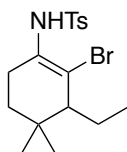
One portion was cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$, and aqueous NaOH (0.05 mL, 15 wt%), and H_2O_2 (0.05 mL, 30 wt% in H_2O) were added subsequently. The mixture was stirred for 0.5 h at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and poured onto a mixture of H_2O (10 mL) and MTBE (10 mL). The organic phase was separated, and the aqueous phase was extracted with MTBE ($2 \times 10\text{ mL}$). The combined organic phases were washed with brine (10 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. ^1H NMR spectroscopy revealed no conversion, **305** was observed in a 90:10 mixture of imine and enamide.

The second portion was treated with $\text{DOAc-}d_1$ (21.8 μL), stirred for 10 min and concentrated under reduced pressure. ^1H NMR spectroscopy revealed no conversion, **305** was observed in a 90:10 mixture of imine and enamide. EI-MS revealed an enrichment of the $[\text{M}+1]$ signal, indicating incorporation of deuterium.

EI-MS (70 eV, m/z): 293 (100, M^+), 294 (40, $[\text{M}+1]^+$).

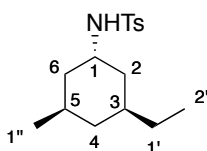
Racemic conjugate addition was performed as follows: CuCl (24.8 mg, 251 μmol) was suspended in THF (1 mL) and cooled to $-30\text{ }^\circ\text{C}$, and EtMgBr (172 μL , 375 μmol , 2.18 M in Et_2O) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 15 min, a solution of ketimine **187** (65.8 mg, 250 μmol) in THF (1 mL) was added dropwise, and the reaction mixture was stirred for 16 h at $30\text{ }^\circ\text{C}$. Workup and hydrogenation were performed as described in GP 7 and GP 8 to yield 20 mg (27%) of the racemic amide **304**.

Attempted synthesis of *N*-(2-Bromo-3-ethyl-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**306**)



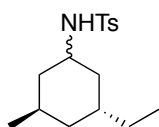
Conjugate addition according to GP 7 using ketimine **189** (89.1 mg, 250 μmol), CuTC (0.96 mg, 5.0 μmol), ligand (*S,R,R*)-**22** (5.40 mg, 10.0 μmol), and ZnEt_2 (0.25 mL, 0.38 mmol, 1.5 M in toluene) in toluene (2 mL), reaction time 18 h at -15°C yielded 107 mg of a crude material, that contained imine **189**, tosyl amide and minor amounts of a compound with a characteristic signal in the ^1H NMR (500 MHz; CDCl_3): $\delta = 0.77$ (t, $J = 7.6$ Hz) that would fit to **306**. No further purification or further transformation was performed.

N-[(1*S*,3*S*,5*R*)-3-Ethyl-5-methylcyclohexyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**310**)



Conjugate addition according to GP 7 from ketimine (*R*)-**182** (131.7 mg, 500.0 μmol), reaction time 1 h at -30°C , furnished the conjugate addition product **308** with a dr (*trans/cis*) 48:52. Hydrogenation according to GP 8 yielded 53 mg (36%) of amide (*1S,3S,5R*)-**310** as a colorless solid.

$R_f = 0.60$ (pentane/EtOAc, 5:1). – $M_p = 116^\circ\text{C}$. – $[\alpha]_D^{20} = -6.2$ (c 1.0, CHCl_3). – ^1H NMR (500 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.77$ (m, 2H, H-Ar), 7.29 (m, 2H, H-Ar), 4.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, NH), 3.60 (m, 1H, 1-H), 2.42 (s, 3H, ArCH_3), 1.68-1.65 (m, 1H, 4-H), 1.64-1.57 (m, 2H, 2-H, 6-H), 1.55-1.46 (m, 1H, 5-H), 1.33-1.24 (m, 1H, 3-H), 1.17-1.04 (m, 2H, 1'-H), 0.92 (m, 2H, 2-H, 6-H), 0.79 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 1''-H), 0.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 2'-H), 0.44 (ddd, $J = 12.5, 12.3, 12.1$ Hz, 1H, 4-H) ppm. – ^{13}C NMR (125 MHz; CDCl_3): $\delta = 143.3$ (C-Ar), 138.3 (C-Ar), 129.7 (C-Ar), 127.2 (C-Ar), 50.1 (C-1), 41.0 (C-4), 39.6 (C-2), 36.9 (C-6), 33.4 (C-3), 29.7 (C-1'), 26.8 (C-5), 22.5 (C-1''), 21.6 (ArCH_3), 11.2 (C-2') ppm. – IR (neat): $\tilde{\nu} = 3276, 2922, 1495, 1162, 1144, 1092, 817, 684, 553\text{ cm}^{-1}$. – EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 295.1606; found 295.1601.

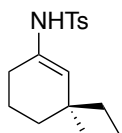


Additionally, 51 mg (35%) of *N*-[(3*R*,5*R*)-3-ethyl-5-methylcyclohexyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**309**) were obtained as an oil that crystallized in the freezer. This material is an epimeric mixture at C-1 in a 54:46 ratio.

$R_f = 0.48$ (pentane/EtOAc, 5:1). – ^1H NMR (500 MHz; CDCl_3 , signals corresponding to single diastereomers are marked with “#”): $\delta = 7.76$ (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.31 (m, 1H#), 3.22 (m, 1H#), 2.42 (s, 3H), 1.98 (m, 1H#), 1.82 (m, 1H),

1.62-1.34 (m, 4H), 1.26-1.08 (m, 3H), 0.98-0.91 (m, 1H), 0.86 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H#), 0.81-0.65 (m, 7H) ppm. – ^{13}C NMR (125 MHz; CDCl_3): $\delta = 143.2, 138.7, 138.6, 129.7, 127.1, 49.0, 43.3, 41.0, 39.7, 37.6, 37.3, 37.0, 35.4, 32.9, 29.7, 27.9, 26.5, 24.8, 22.5, 21.6, 18.6, 12.4, 11.4$ ppm.

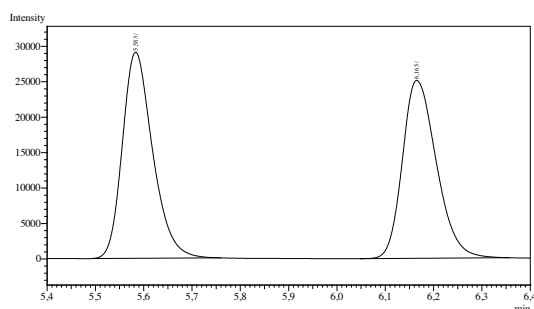
(*S*)-*N*-(3-Ethyl-3-methylcyclohex-1-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (312**)**



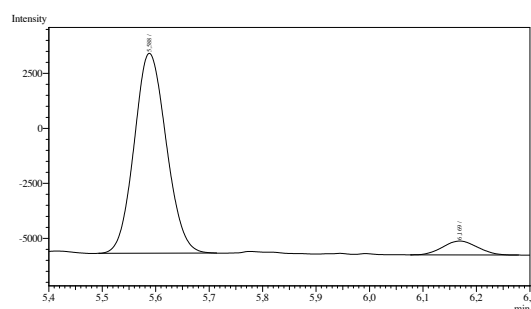
According to table 29: Conjugate addition according to GP 7 using ketimine **179** (131.7 mg, 500 μmol), CuTC (9.55 mg, 50.1 μmol), and ligand (*S,R,R*)-**22** (32.4 mg, 60.0 μmol) at the given temperature for the given time.

For determination of the yield by ^1H NMR spectroscopy, a precise amount of diphenylmethane (about 50 mg) was added to the crude enamide **312**, which was then dissolved in CH_2Cl_2 (20 mL). The solvent was then carefully removed under reduced pressure to give the crude product with internal standard, and a ^1H NMR spectrum was recorded in CDCl_3 . Signals at $\delta = 5.18$ (1H, **312**) and $\delta = 3.99$ (2H, diphenylmethane) were used for determination of the yield.

To determine the *ee* of the enamide after the conjugate addition, the crude product was dissolved in THF (3 mL) and aqueous HCl (3 mL, 6 M) and the solution was stirred for 2 h at 0 °C. The reaction mixture was then extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL), washed with saturated aqueous NaHCO_3 solution and brine, dried over MgSO_4 , and filtered. An aliquot of the thus obtained solution was subjected to GC analysis (Cyclodextrin TA; 15 min 100 °C isothermal \rightarrow 5 K min^{-1} to 160 °C, 10 min isothermal; 45 cm s^{-1} gas flow), retention times 5.59 min (major enantiomer), 6.17 min (minor enantiomer) – 86% *ee*.



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	5.583	126914	50.8104	29038
2	6.165	122865	49.1896	25023
Total		249779	100.0000	54061



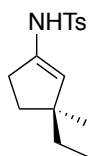
Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	5.588	37970	92.9979	9066
2	6.169	2859	7.0021	631
Total		40829	100.0000	9697

With EtMgBr: Preparation according to GP 7 and GP 8 using ketimine **179** (65.8 mg, 250 μmol), CuTC (0.96 mg, 12.5 μmol), (*S,R,R*)-**22** (5.40 mg, 25.0 μmol) and EtMgBr (0.12 mL, 0.26 mmol, 2.2 M in Et_2O) in Et_2O (2.0 mL), reaction time 1 h at -15 °C, yielded

85 mg of crude amide **312** as a colorless oil. ^1H NMR spectroscopy revealed full conversion and **312** as the sole characterizable compound beside traces of tosyl amide.

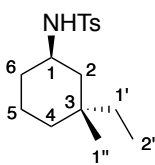
The enantiomeric excess was measured as described above. – 0% *ee*.

Attempted synthesis of (*S*)-*N*-(3-Ethyl-3-methylcyclopent-1-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**313**)



Conjugate addition according to GP 7 using ketimine **185** (62.3 mg, 250 μmol), CuTC (4.78 mg, 25.0 μmol), ligand (*S,R,R*)-**22** (16.2 mg, 30.0 μmol) and ZnEt_2 (0.25 mL, 0.38 mmol, 1.5 M in toluene) in toluene (2 mL), reaction time 20 h at 15 $^\circ\text{C}$, yielded 92 mg of the crude material. ^1H NMR spectroscopy revealed no conversion, except minor decomposition.

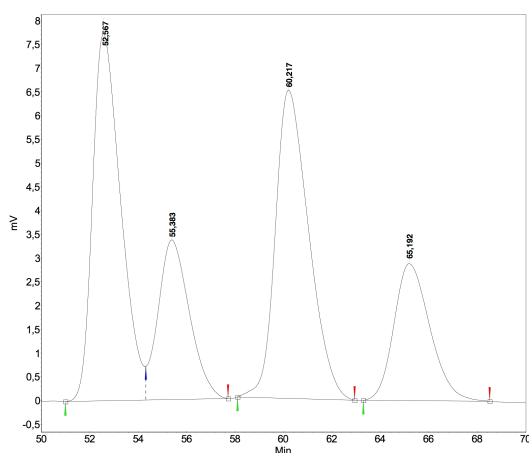
N-[(1*R*,3*R*)-3-Ethyl-3-methylcyclohexyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**314**)



Conjugate addition according to GP 7 using ketimine **179** (131.7 mg, 500 μmol), CuTC (9.55 mg, 50.1 μmol), and ligand (*R,S,S*)-**22** (32.4 mg, 60.0 μmol), reaction time 20 h at 15 $^\circ\text{C}$. Hydrogenation according to GP 8 with $\text{RuCl}(p\text{-cymene})[(S,S)\text{-Ts-DPEN}]$ (**277**) and column chromatography furnished 133 mg of **314** with minor impurities (**290** and **318**) from unreacted ketimine **179**. This mixture was dissolved in CDCl_3 (0.8 mL) and treated with Br_2 dropwise until the brown color remained for more than 1 min. ^1H NMR analysis confirmed full conversion of **318**. After repeated column chromatography, 80 mg (54%) of amide **314** were obtained as a colorless oil.

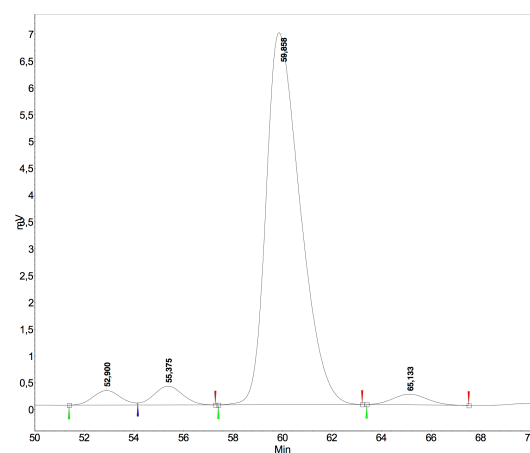
dr (*trans/cis*) before chromatography: 82:18, after repeated chromatography: 81:19. – The enantiomeric excesses were measured by HPLC (Daicel Chiralpak IC column, isocratic elution: *n*-hexane/2-propanol 95:5, flow rate 1.0 mL/min); *trans*-**314**: **retention times** 52.9 min (minor enantiomer), 59.9 min (major enantiomer): 94% *ee*; *cis*-**314**: **retention times** 55.4 min (major enantiomer), 65.1 min (minor enantiomer): 19% *ee*. The absolute configurations were assigned in analogy to amide *trans*-**285**. – R_f = 0.33 (pentane/EtOAc, 5:1). – **Mp** = 55–57 $^\circ\text{C}$. – ^1H NMR (500 MHz; CDCl_3 , signals of *cis*-**311** marked with “#”): δ = 7.76 (m_c , 2H, ArH), 7.28 (m_c , 2H, Ar-H), 4.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H, NH), 4.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H, NH#), 3.27 (m_c , 1H, 1-H#), 3.18 (m_c , 1H, 1-H), 2.42 (s, 3H, ArCH_3), 1.81 (m_c , 1H, 6-H), 1.57–1.32

(m, 4H, 2H, 5-H, 4-H), 1.26-1.11 (m, 2H, 1'-H), 1.01-0.89 (m, 2H, 5-H, 6-H), 0.85 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H, 2-H), 0.75 (s, 3H, 1''-H), 0.72 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, 2'-H#), 0.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 2'-H) ppm. – ^{13}C NMR (125 MHz; CDCl_3 ; signals of *cis*-**311** marked with “#”): $\delta = 143.2$ (C-Ar), 138.7 (C-Ar#), 138.6 (C-Ar), 129.7 (C-Ar), 127.07 (C-Ar), 127.05 (C-Ar#), 50.2 (C-1#), 49.6 (C-1), 44.9 (C-2#), 44.6 (C-2), 38.1 (C-1'#), 36.3 (C-5), 35.9 (C-5#), 34.6 (C-6#), 34.4 (C-3#), 34.24 (C-3), 34.18 (C-6), 28.6 (C-1''), 28.3 (C-1'), 21.6 (ArCH₃), 21.4 (C-1''#), 21.2 (C-4#), 20.8 (C-4), 7.7 (C-2'), 7.5 (C-2'#) ppm. – IR (neat): $\tilde{\nu} = 3247, 2963, 2929, 2865, 1447, 1319, 1164, 811, 659, 569, 548$ cm⁻¹. – ESI-HRMS calcd. for C₁₆H₂₅NO₂Na [M+Na]⁺: 318.1498; found 318.1499.



Peak results :

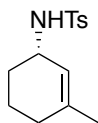
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
2	UNKNOWN	52.567	33.86	7.7	10.4	33.860
3	UNKNOWN	55.383	16.31	3.4	5.0	16.308
4	UNKNOWN	60.217	33.72	6.5	10.4	33.715
1	UNKNOWN	65.192	16.12	2.9	5.0	16.117
Total			100.00	20.5	30.7	100.000



Peak results :

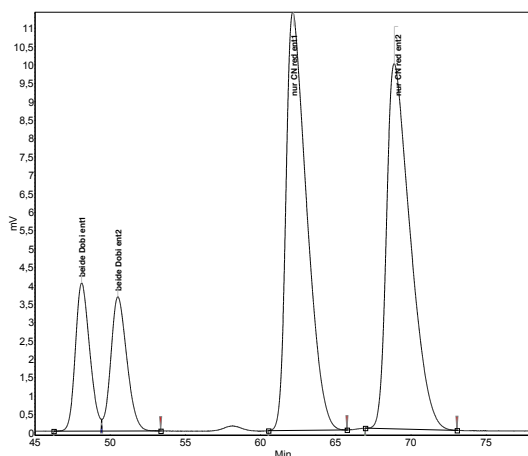
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	52.900	2.84	0.3	0.3	2.839
2	UNKNOWN	55.375	3.85	0.3	0.5	3.849
3	UNKNOWN	59.858	90.70	6.9	11.0	90.701
4	UNKNOWN	65.133	2.61	0.2	0.3	2.611
Total			100.00	7.8	12.2	100.000

Racemic conjugate addition was performed as follows: Ketimine **179** (65.8 mg, 250 μmol) and CuCl (18.6 mg, 188 μmol) were dissolved in Et₂O (2 mL) and cooled to -15 °C. EtMgBr (172 μL , 375 μmol , 2.18 M in Et₂O) was added dropwise, and the reaction mixture was stirred for 16 h at 30 °C. Workup was performed according to GP 7. Hydrogenation according to GP 8 with RuCl(*p*-cymene)[*rac*-Ts-DPEN] (*rac*-**277**, 7.95 mg, 12.5 μmol) and a 5:2 mixture of formic acid and triethyl amine (157 μL , 374 μmol) and repeated column chromatography yielded an analytical sample of the racemic amide **314**.

(S)-N-(3-Methylcyclohex-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (318)

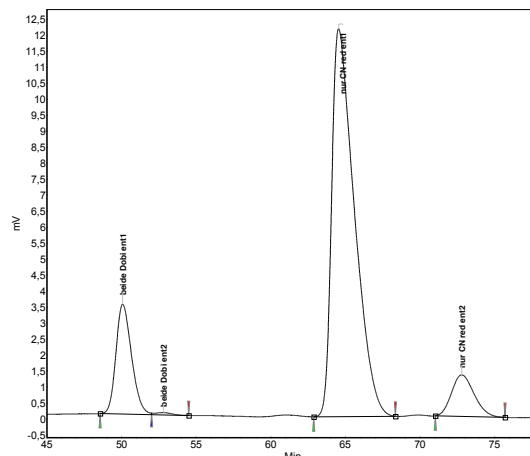
Ketimine **179** (65.8 mg, 250 μmol) was dissolved in MeCN (1.5 mL), $\text{RuCl}(\textit{p}\text{-cymene})[(S,S)\text{-Ts-DPEN}]$ ((*S,S*)-**277**, 7.95 mg, 12.5 μmol) and a 5:2 mixture of formic acid and triethyl amine (83.7 μL , 200 μmol) were added, and the reaction mixture was stirred for 1 h at rt. The solution was then poured into half-saturated brine (10 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography over silica gel yielded 28 mg of a 5:1 mixture of the title compound **318** and the byproduct *N*-((1*S*,3*S*)-3-methylcyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide (**290**), which corresponds to a yield of 35% for **318** and 7% of **290**. In addition, 23 mg (35%) of unreacted ketimine **179** were isolated.

The enantiomeric excesses were measured by HPLC (Daicel Chiralpak IC column, isocratic elution: hexane/2-propanol = 95:5, flow rate 1.0 mL/min); **290**: retention times 52.9 min (minor enantiomer), 59.9 min (major enantiomer): 96% *ee*; **318**: retention times 55.4 min (major enantiomer), 65.1 min (minor enantiomer): 81% *ee*. The absolute configurations were assigned in analogy to amide **290**. – $R_f = 0.34$ (CH_2Cl_2). – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.79\text{--}7.75$ (m, 2H), 7.31–7.27 (m, 2H), 5.08 (m_c , 1H), 4.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.76 (m_c , 1H), 2.42 (s, 3H), 1.86–1.79 (m, 1H), 1.66–1.46 (m, 8H) ppm.



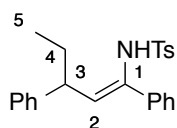
Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	beide Dobi ent1	48.100	9.85	4.0	4.4	9.846
2	beide Dobi ent2	50.508	9.95	3.6	4.5	9.951
4	nur CN red ent1	62.133	40.13	11.4	18.1	40.133
3	nur CN red ent2	68.883	40.07	9.9	18.1	40.070
Total			100.00	29.0	45.1	100.000



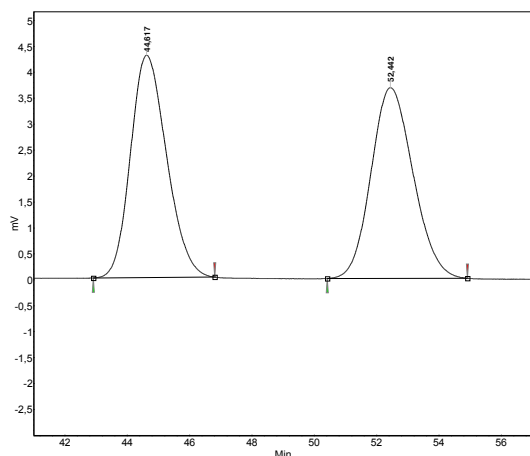
Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
3	beide Dobi ent1	50.075	14.91	3.4	4.2	14.909
4	beide Dobi ent2	52.808	0.33	0.1	0.1	0.333
1	nur CN red ent1	64.550	76.61	12.1	21.4	76.605
2	nur CN red ent2	72.792	8.15	1.3	2.3	8.153
Total			100.00	16.9	27.9	100.000

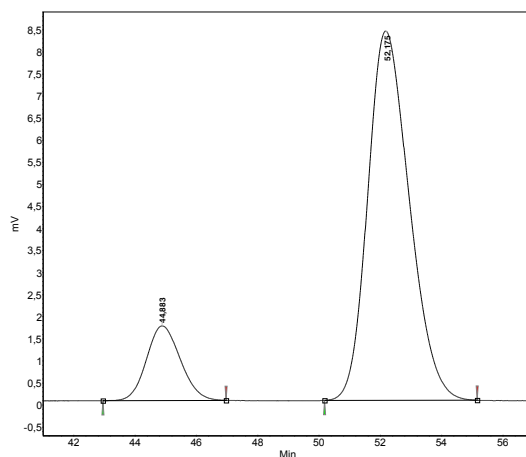
(Z)-N-(1,3-Diphenylpent-1-enyl)-4-methylbenzenesulfonamide (319)

Preparation according to GP 7 from ketimine **137** (90.4 mg, 250 μmol), CuTC (0.96 mg, 5.0 μmol), ligand (*S,R,R*)-**22** (5.40 mg, 10.0 μmol), and ZnEt_2 (0.25 mL, 0.38 mmol, 1.5 M in toluene) in toluene (2 mL), reaction time 2.5 h at -30°C . The crude product was purified by column chromatography, and 67 mg (68%) of enamide **319** were obtained as a colorless solid.

The enantiomeric excess was measured by HPLC (Daicel Chiralpak IC column, isocratic elution: *n*-hexane/2-propanol 98:2, flow rate 1.5 mL/min), retention times 44.9 min (minor enantiomer), 52.2 min (major enantiomer): 72% *ee*. The absolute configuration was not determined. – R_f = 0.57 (CH_2Cl_2). – M_p = 144°C . – $[\alpha]_D^{20}$ = -39.3 (c 1.0, CHCl_3). – ^1H NMR (500 MHz; CDCl_3): δ = 7.56 (m_c , 2H, Ar-H), 7.37-7.40 (m , 2H, Ar-H), 7.22-7.26 (m , 5H, Ar-H), 7.17-7.19 (m , 3H, Ar-H), 6.99 (m_c , 2H, Ar-H), 6.13 (s , 1H, *NH*), 5.65 (dd , J = 9.2, 0.7 Hz, 1H, 2-H), 2.94 (dt , J = 9.0, 7.4 Hz, 1H, 3-H), 2.37 (s , 3H, ArCH_3), 1.60-1.53 (m , 1H, 4-H), 1.49-1.41 (m , 1H, 4-H), 0.66 (t , J = 7.4 Hz, 3H, 5-H) ppm. – ^{13}C NMR (125 MHz; CDCl_3): δ = 143.8 (C-Ar), 143.4 (C-Ar), 137.7 (C-Ar), 136.9 (C-Ar), 135.0 (C-1), 129.6 (C-Ar), 128.9 (C-2), 128.4 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 127.41 (C-Ar), 127.39 (C-Ar), 126.7 (C-Ar), 45.2 (C-3), 30.6 (C-4), 21.6 (ArCH_3), 11.9 (C-5) ppm. – IR (*neat*): $\tilde{\nu}$ = 3279, 2964, 2927, 1597, 1387, 1305, 1166, 688 cm^{-1} . – EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 391.1606; found 391.1608.

**Peak results :**

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	44.617	50.04	4.3	5.8	50.040
2	UNKNOWN	52.442	49.96	3.7	5.8	49.960
Total			100.00	8.0	11.5	100.000

**Peak results :**

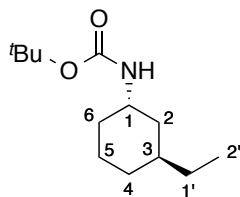
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	44.883	14.15	1.7	2.2	14.148
2	UNKNOWN	52.175	85.85	8.4	13.1	85.852
Total			100.00	10.1	15.3	100.000

Racemic preparation was performed as described above using racemic *O,O'*-(1,1'-dinaphthyl-2,2'-diyl)-*N,N*-di-*iso*-propylphosphoramidite (4.15 mg, 10.0 μ mol) and yielded 96 mg (98%) of the racemic enamide **319**, no purification was performed.

***N*-(1,3-Diphenylpentyl)-4-methylbenzenesulfonamide (320)**

Conjugate addition according to GP 7 using ketimine **137** (90.4 mg, 250 μ mol), CuTC (0.96 mg, 5.0 μ mol), ligand (*S,R,R*)-**22** (5.40 mg, 10.0 μ mol), and ZnEt₂ (0.25 mL, 0.38 mmol, 1.5 M in toluene) in toluene (1.5 mL), reaction time 1 h at -30 °C. Hydrogenation according to GP 8 with RuCl(*p*-cymene)[(*S,S*)-Ts-DPEN] ((*S,S*)-**277**, 7.95 mg, 12.5 μ mol) and a 5:2 mixture of formic acid and triethyl amine (157 μ L, 374 μ mol), reaction time 2 d, yielded 90 mg (91%) of amide **320** as a colorless oil with a dr (*trans/cis*) 64:36.

R_f = 0.39 (CH₂Cl₂). – ¹H NMR (500 MHz; CDCl₃, isolated signals of the minor isomer marked with “#”): δ = 7.50-7.45 (m, 2H, Ar-H), 7.30-7.15 (m, 5H, Ar-H), 7.10-7.02 (m, 5H, Ar-H), 6.97-6.90 (m, 2H, Ar-H), 5.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H, NH), 5.36# (d, J = 6.9 Hz, 1H, NH), 4.14 (td, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H, 1-H), 3.96# (mc, 1H, 1-H), 2.58 (tt, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H, 3-H), 2.37# (s, 3H, ArCH₃), 2.35 (s, 3H, ArCH₃), 2.22-2.16# (m, 1H, 2-H), 2.12-2.03 (m, 1H, 2-H), 1.90 (ddd, J = 14.3, 9.7, 4.6 Hz, 1H, 2-H), 1.64-1.42 (m, 2H, 4-H), 0.71 (t, J = 7.4 Hz, 3H, 5-H), 0.62# (t, J = 7.4 Hz, 3H, 5-H) ppm. – ¹H NMR (125 MHz; CDCl₃, signals of the minor isomer marked with “#”): δ = 144.3 (C-Ar), 143.9 (C-Ar), 142.9 (C-Ar), 142.8 (C-Ar), 141.8 (C-Ar), 140.6 (C-Ar), 140.5 (C-Ar), 137.9 (C-Ar), 137.4 (C-Ar), 129.33 (C-Ar), 129.26 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 127.20 (C-Ar), 127.15 (C-Ar), 127.08 (C-Ar), 127.05 (C-Ar), 126.35 (C-Ar), 126.33 (C-Ar), 126.2 (C-Ar), 56.7# (C-1), 56.3 (C-1), 45.3 (C-2), 44.1 (C-3), 44.0# (C-2), 43.5# (C-3), 30.1# (C-4), 29.6 (C-4), 21.54 (ArCH₃), 21.50# (ArCH₃), 12.0 (C-5), 11.8# (C-5) ppm. – ESI-**HRMS** calcd. for C₂₄H₂₆NO₂S [M-H]⁻: 392.1690; found 392.1692.

***tert*-Butyl-(1*S*,3*S*)-3-ethylcyclohexylcarbamate (**321**)**

A solution of amide *trans*-**285** (84 mg, 0.30 mmol) in MeCN (1 mL) was treated with di-*tert*-butyldicarbonate (97.7 mg, 448 μ mol) and 4-(dimethylamino)-pyridine (3.65 mg, 29.9 μ mol) and stirred for 1 h at rt. The reaction mixture was poured onto MTBE (5 mL), washed subsequently with saturated aqueous NH_4Cl (5 mL), saturated aqueous NaHCO_3 (5 mL), and brine (5 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (4 mL), Mg powder (36.3 mg, 1.49 mmol) was added, and the suspension was stirred at rt under ultrasonication. After 48 min, the suspension was filtered through a pad of celite, and the solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash column chromatography over silica gel (CH_2Cl_2) furnished 57 mg (84%) of carbamate **321** as a colorless solid.

R_f = 0.58 (CH_2Cl_2). – **Mp** = 45 °C. – $[\alpha]_D^{20}$ +2.5 (c 1.0, CHCl_3). – **^1H NMR** (500 MHz; CDCl_3): δ = 4.63 (bs, 1H, NH), 3.80 (m, 1H, 1-H), 1.66-1.60 (m, 2H, 2-H, 4-H), 1.58-1.51 (m, 2H, 5-H, 6-H), 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.39-1.20 (m, 6H, 1'-H, 2-H, 3-H, 5-H, 6-H), 1.03-0.96 (m, 1H, 4-H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H, 2'-H) ppm. – **^{13}C NMR** (125 MHz; CDCl_3): δ = 155.3 (CO), 79.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 45.9 (C-1), 37.2 (C-2), 34.3 (C-3), 31.5 (C-6), 31.4 (C-4), 28.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$, C-1'), 20.7 (C-5), 11.6 (C-2') ppm. – **IR (neat)**: $\tilde{\nu}$ = 3369, 2924, 1681, 1517, 1162, 1047, 1020, 609 cm^{-1} . – **ESI-HRMS** calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 250.1778; found 250.1780.

H. Bibliographie

- [1] T. Komnenos, *Liebigs Ann. Chem.* **1883**, 218, 145.
- [2] A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1887**, 35, 349.
- [3] P. Perlmutter, *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis / P. Perlmutter*, Pergamon, Oxford; New York, **1992**.
- [4] S. P. Mannsfeld, H. Wagner, H. Tanner, E. Liebetanz, A. Pfeiffer, Patent DE1906405A1, *Degussa-AG*, Deutschland, **1970**.
- [5] M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 806.
- [6] a) G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 223;
b) L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 553.
- [7] M. Uerdingen, N. Krause, *Tetrahedron* **2000**, 56, 2799.
- [8] E. J. Brazier, P. J. Hogan, C. W. Leung, A. O'Kearney-McMullan, A. K. Norton, L. Powell, G. E. Robinson, E. G. Williams, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, 14, 544.
- [9] a) P. J. Hogan, L. Powell, G. E. Robinson, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, 14, 1188;
b) L. Powell, A. Mahmood, G. E. Robinson, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, 15, 49.
- [10] H. Wynberg, R. Helder, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4057.
- [11] A. Ghribi, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3083.
- [12] a) A. Alexakis, J. E. Bäckvall, N. Krause, O. Pámies, M. Diéguez, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2796; b) T. Jerphagnon, M. G. Pizzuti, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1039.
- [13] A. Alexakis, J. Frutos, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2427.
- [14] A. H. M. de Vries, A. Meetsma, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2374.
- [15] L. A. Arnold, R. Imbos, A. Mandoli, A. H. M. de Vries, R. Naasz, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **2000**, 56, 2865.
- [16] B. L. Feringa, M. Pineschi, L. A. Arnold, R. Imbos, A. H. M. de Vries, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2620; *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2733.
- [17] a) N. Krause, A. Gerold, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 186; *Angew. Chem.* **1997**, 109, 194; b) B. E. Rossiter, N. M. Swingle, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 771.
- [18] K.-s. Lee, M. K. Brown, A. W. Hird, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7182.

- [19] D. Martin, S. Kehrli, M. d'Augustin, H. Clavier, M. Mauduit, A. Alexakis, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8416.
- [20] Zur Übersicht: M. d'Augustin, L. Palais, A. Alexakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1376.
- [21] C. J. Sih, R. G. Salomon, P. Price, G. Peruzzoti, R. Sood, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 240b.
- [22] R. Noyori, M. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 847; *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 854.
- [23] P. M. A. Alexakis, A. Ghribi, I. Marek, R. Seuranz, C. Guir, J. Normant, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 49.
- [24] Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, M. Sakai, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579.
- [25] M. Sakai, H. Hayashi, N. Miyaura, *Organometallics* **1997**, *16*, 4229.
- [26] N. Tokunaga, K. Yoshida, T. Hayashi, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5445.
- [27] T. Hayashi, M. Takahashi, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052.
- [28] D. Müller, A. Alexakis, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 12037.
- [29] A. Alexakis, V. Albrow, K. Biswas, M. d'Augustin, O. Prieto, S. Woodward, *Chem. Commun.* **2005**, 2843.
- [30] T. Robert, J. Velder, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7718; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7832.
- [31] K.-s. Lee, A. H. Hoveyda, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4455.
- [32] A. Textor, I. Papastavrou, J. Siewert, J. Magull, A. Kulik, H.-P. Fiedler, P. von Zezschwitz, S. Grond, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7416.
- [33] H. Umezawa, T. Takeuchi, K. Nitta, Y. Okami, T. Yamamoto, S. Yamaoka, *J. Antibiot.* **1953**, *6*, 147.
- [34] S. Kondo, H. Nakamura, Y. Ikeda, H. Naganawa, K. Maeda, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 363.
- [35] J. Westmeier, *Diplomarbeit*, Philipps-Universität Marburg, **2010**.
- [36] J. Siewert, A. Textor, S. Grond, P. von Zezschwitz, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7424.
- [37] J. Siewert, *Dissertation*, Georg-August-Universität zu Göttingen, **2007**.
- [38] S. Oi, T. Sato, Y. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5051.
- [39] J. Siewert, R. Sandmann, P. von Zezschwitz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7122.

- [40] A. Kolb, S. Hirner, K. Harms, P. v. Zezschwitz, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1978.
- [41] S. Hirner, J. Westmeier, S. Gebhardt, C. H. Müller, P. von Zezschwitz, *Synlett* **2014**, *25*, 1697.
- [42] S. Hirner, A. Kolb, J. Westmeier, S. Gebhardt, S. Middel, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3162.
- [43] J. Westmeier, C. Pfaff, J. Siewert, P. von Zezschwitz, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2651.
- [44] J. Schwartz, J. A. Labinger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 333; *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 402.
- [45] P. Wipf, *Topics in Organometallic Chemistry* **2005**, *8/2005*, 1.
- [46] A. Kakuuchi, T. Taguchi, Y. Hanzawa, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1293.
- [47] K. C. Nicolaou, W. Tang, P. Dagneau, R. Faraoni, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3874; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3942.
- [48] F. A. Vrielynck, P. J. De Clercq, *Molecules* **2007**, *12*, 237.
- [49] J. Schwartz, Y. Hayasi, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1497.
- [50] M. J. Loots, J. Schwartz, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4381.
- [51] D. A. Evans, L. R. McGee, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3975.
- [52] Y. Yamamoto, K. Maruyama, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4607.
- [53] a) H. Buschmann, H.-D. Scharf, N. Hoffmann, P. Esser, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 477; *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 480; b) D. Heller, H. Buschmann, H.-D. Scharf, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1852; *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1964.
- [54] A. H. Hoveyda, A. W. Hird, M. A. Kacprzynski, *Chem. Commun.* **2004**, 1779.
- [55] B. H. Lipshutz, M. R. Wood, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6433.
- [56] D. Kondakov, E.-i. Negishi, *Chem. Commun.* **1996**, 963.
- [57] T. R. Hoyer, B. M. Eklov, T. D. Ryba, M. Voloshin, L. J. Yao, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 953.
- [58] T. T. E.-i. Negishi, in *Science of Synthesis, Vol. 2*, Thieme, Stuttgart, **2002**, p. 812.
- [59] A. J. Blakeney, J. A. Gladysz, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *202*, 263.
- [60] N. G. Connelly, W. E. Geiger, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 877.
- [61] S. L. Borkowsky, R. F. Jordan, G. D. Hinch, *Organometallics* **1991**, *10*, 1268.
- [62] S. Oi, A. Taira, Y. Honma, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2002**, *5*, 97.
- [63] Y. Nakao, J. Chen, H. Imanaka, T. Hiyama, Y. Ichikawa, W.-L. Duan, R. Shintani, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9137.

- [64] A. Duursma, J.-G. Boiteau, L. Lefort, J. A. F. Boogers, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8045.
- [65] G. Erker, K. Kropp, J. L. Atwood, W. E. Hunter, *Organometallics* **1983**, *2*, 1555.
- [66] C. Pfaff, *Masterarbeit*, Philipps-Universität Marburg, **2012**.
- [67] R. J. K. Taylor, *Synthesis* **1985**, *4*, 364.
- [68] G. H. Posner, J. Sterling, C. E. Whitten, C. M. Lentz, D. J. Brunelle, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 107.
- [69] C. W. Jefford, A. W. Sledeski, L. Patrick, J. Boukouvalas, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1855.
- [70] J. Westmeier, S. Kress, C. Pfaff, P. von Zezschwitz, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10718.
- [71] G. B. Magill, R. B. Golbey, D. A. Karnofsky, J. H. Burchenal, C. C. Stock, C. P. Rhodes, C. E. Crandall, S. N. Yorukoglu, A. Gellhorn, *Cancer Res.* **1956**, *16*, 960.
- [72] J. H. Q. S.-c. Sung, *Cancer Res.* **1963**, *23*; S.-c. Sung, *Antibiotics* **1967**, *1*, 156.
- [73] R. K. Hill, P. J. Foley, L. A. Gardella, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2330.
- [74] M. Kodpinid, T. Siwapinyoyos, Y. Thebtaranonth, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4862.
- [75] S. V. Govindan, T. Hudlicky, F. J. Koszyk, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3581.
- [76] J. N. Marx, G. Minaskanian, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3306.
- [77] Y. Kobayashi, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4295.
- [78] M. Mikolajczyk, R. Zurawinski, P. Kielbasinski, M. W. Wieczorek, J. Blaszczyk, W. Majzner, *Synthesis* **1997**, 356.
- [79] a) L. Andrau, J. Lebreton, P. Viazso, V. Alphand, R. Furstoss, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 825; b) O. Kitagawa, T. Inoue, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1059; c) K. Königsberger, H. Griengl, *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, *2*, 595.
- [80] a) G. Linz, J. Weetman, A. F. Abdel Hady, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5599; b) R. Baker, R. B. Keen, M. D. Morris, R. W. Turner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 987; c) P. G. Baraldi, A. Barco, S. Benetti, G. P. Pollini, E. Polo, D. Simoni, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1049.
- [81] A. M. Gimazetdinov, G. V. Ishmurzina, M. S. Miftakhov, *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 8.
- [82] a) G. Helmchen, K. Ihrig, H. Schindler, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 183; b) H. Amri, M. Rambaud, J. Villieras, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7381; c) J. Otera, Y. Niibo, H. Nozaki, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5003; d) J. Froissant, J. Vidal, E. Guibe-Jampel, F. Huet, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 317; e) A. Misumi, K. Furuta, H. Yamamoto, *Tetrahedron*

- Lett.* **1984**, 25, 671; f) A. P. Kozikowski, P. D. Stein, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4023; g) E. J. Barreiro, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3605.
- [83] R. K. Boeckman, P. C. Naegely, S. D. Arthur, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 752.
- [84] K. Weinges, H. J. Ziegler, H. Schick, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1992, 1213.
- [85] a) G. Linz, J. Weetman, A. F. Abdel Hady, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5599; b) G. Helmchen, K. Ihrig, H. Schindler, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 183.
- [86] M. Schlosser, D. Coffinet, *Synthesis* **1971**, 380.
- [87] P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3936.
- [88] C. O. Kappe, B. Pieber, D. Dallinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1088; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 1124.
- [89] W. B. Wheatley, C. T. Holdrege, L. Walsh, *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 485.
- [90] M. Mikolajczyk, P. Balczewski, *Tetrahedron* **1989**, 45, 7023.
- [91] N. Kaiser, *Bachelorarbeit*, Philipps-Universität Marburg, **2012**.
- [92] T. C. Nugent, *Chiral Amine Synthesis*, 1st ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.
- [93] S. Bräse, T. Baumann, S. Dahmen, H. Vogt, *Chem. Commun.* **2007**, 1881.
- [94] Zur Übersicht, siehe: a) C. Deutsch, N. Krause, B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2916; b) S. Gladiali, E. Alberico, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 226; c) H.-U. Blaser, C. Malan, B. Pugin, F. Spindler, H. Steiner, M. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 103.
- [95] R. Bloch, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1407.
- [96] Y. Ukaji, T. Watai, T. Sumi, T. Fujisawa, *Chem. Lett.* **1991**, 20, 1555.
- [97] H. Takahashi, Y. Chida, T. Yoshii, T. Suzuki, S. Yanaura, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 2071.
- [98] H. Gröger, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2795.
- [99] a) J. M. M. Verkade, L. J. C. van Hemert, P. J. L. M. Quaedflieg, F. P. J. T. Rutjes, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 29; b) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471.
- [100] A. B. Charette, A. A. Boezio, A. Côté, E. Moreau, J. Pytkowicz, J.-N. Desrosiers, C. Legault, *Pure Appl. Chem.* **2005**, 77, 1259.
- [101] Zur Übersicht: J. Clayden, M. Donnard, J. Lefranc, D. J. Tetlow, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4624.
- [102] Zur Übersicht: a) F. Collet, C. Lescot, P. Dauban, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1926; b) H. M. L. Davies, J. R. Manning, *Nature* **2008**, 451, 417.

- [103] Zur Übersicht für Additionen an Ketimine und Ketone: a) M. Shibasaki, M. Kanai, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2853; b) O. Riant, J. Hannedouche, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 873; c) C. S. Marques, A. J. Burke, *ChemCatChem* **2011**, *3*, 635; d) K.-i. Yamada, K. Tomioka, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2874.
- [104] S. J. Connon, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1176; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1194.
- [105] Zur generellen Übersicht zu Additionen an Ketimine: S. Kobayashi, Y. Mori, J. S. Fossey, M. M. Salter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626.
- [106] F. A. Davis, E. W. Kluger, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 302.
- [107] a) P. Fu, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5530; b) C. Lauzon, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2743.
- [108] a) S. Nakamura, K. Hyodo, M. Nakamura, D. Nakane, H. Masuda, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7304; b) Y. Luo, H. B. Hepburn, N. Chotsaeng, H. W. Lam, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8309; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8434; c) R. Wada, T. Shibuguchi, S. Makino, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7687.
- [109] a) L. Yin, Y. Otsuka, H. Takada, S. Mouri, R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 698; b) G. Huang, J. Yang, X. Zhang, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5587.
- [110] a) G. Yang, W. Zhang, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7540; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7688; b) T. Nishimura, A. Noishiki, Y. Ebe, T. Hayashi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1777; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1821; c) H. Wang, T. Jiang, M.-H. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 971; d) T. Nishimura, Y. Ebe, H. Fujimoto, T. Hayashi, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5504; e) Y. Luo, A. J. Carnell, H. W. Lam, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6762; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6866; f) T. Nishimura, A. Noishiki, G. Chit Tsui, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5056; g) R. Shintani, M. Takeda, T. Tsuji, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13168.
- [111] R. Shintani, M. Takeda, Y.-T. Soh, T. Ito, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2977.
- [112] Für diastereoselektive Additionen an *N*-Sulfinyl-Ketimine: a) T. Guo, R. Song, B.-H. Yuan, X.-Y. Chen, X.-W. Sun, G.-Q. Lin, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5402; b) J. P. McMahon, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1645; c) D. A. Cogan, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *121*, 268.
- [113] J. A. Sirvent, F. Foubelo, M. Yus, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2543.
- [114] D. A. Cogan, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 268.
- [115] A. Kolb, W. Zuo, J. Siewert, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16366.

- [116] Eine Reaxys-Suche ergab 715 Substanzen aus 281 Patenten.
- [117] Eine Reaxys-Suche ergab 2731 Substanzen aus 173 Patenten.
- [118] a) A. Alexakis, C. Benhaim, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2002, 3221; b) A. Alexakis, N. Krause, S. Woodward, *Copper-Catalyzed Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2014**.
- [119] A. Lee, S. Ahn, K. Kang, M.-S. Seo, Y. Kim, W. Y. Kim, H. Kim, *Org. Lett.* **2014**, 16, 5490.
- [120] S. R. Harutyunyan, T. den Hartog, K. Geurts, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2824.
- [121] R. M. Maksymowicz, P. M. C. Roth, S. P. Fletcher, *Nat Chem* **2012**, 4, 649.
- [122] E. E. Maciver, R. M. Maksymowicz, N. Wilkinson, P. M. C. Roth, S. P. Fletcher, *Org. Lett.* **2014**.
- [123] D. Pena, F. Lopez, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2004**, 1836.
- [124] D. Müller, A. Alexakis, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 12037.
- [125] a) T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2829; K. Yoshida, T. Hayashi, *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**;
b) P. Tian, H.-Q. Dong, G.-Q. Lin, *ACS Catalysis* **2012**, 2, 95.
- [126] C. Hawner, A. Alexakis, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7295.
- [127] a) T. L. May, M. K. Brown, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 7358; *Angew. Chem.* **2008**, 120, 7468; b) C. Hawner, K. Li, V. Cirriez, A. Alexakis, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 8211; *Angew. Chem.* **2008**, 120, 8334.
- [128] T. Soeta, M. Kuriyama, K. Tomioka, *J. Org. Chem.* **2004**, 70, 297.
- [129] J. Esquivias, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7451.
- [130] F. Palacios, J. Vicario, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5405.
- [131] J. P. McMahon, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5393.
- [132] K. Sammet, C. Gastl, A. Baro, S. Laschat, P. Fischer, I. Fettig, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2281.
- [133] Synthese von Aldiminen: a) K. Y. Lee, C. G. Lee, J. N. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1231; b) R. N. Ram, A. A. Khan, *Synth. Commun.* **2001**, 31, 841; c) W. B. Jennings, C. J. Lovely, *Tetrahedron* **1991**, 47, 5561; d) L. C. Vishwakarma, O. D. Stringer, F. A. Davis, *Org. Synth.* **1988**, 66, 203; e) J. H. Wynne, S. E. Price, J. R. Rorer, W. M. Stalick, *Synth. Commun.* **2003**, 33, 341.

- [134] B. E. Love, P. S. Raje, T. C. Williams Jr, *Synlett* **1994**, 493.
- [135] J. Esquivias, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7451.
- [136] a) R. Albrecht, G. Kresze, B. Mlakar, *Chem. Ber.* **1964**, 97, 483; b) F. A. Davis, J. Lamendola, U. Nadir, E. W. Kluger, T. C. Sedergran, T. W. Panunto, R. Billmers, R. Jenkins, I. J. Turchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2000.
- [137] B. M. Trost, C. Marrs, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6468.
- [138] F. Chemla, V. Hebbe, J.-F. Normant, *Synthesis* **2000**, 2000, 75.
- [139] G. I. Georg, G. C. B. Harriman, S. A. Peterson, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7366.
- [140] F. A. Davis, Y. Zhang, Y. Andemichael, T. Fang, D. L. Fanelli, H. Zhang, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1403.
- [141] J. L. Garcia Ruano, J. Alemán, M. Belén Cid, A. Parra, *Org. Lett.* **2005**, 7, 179.
- [142] C. Brown, R. F. Hudson, K. A. F. Record, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1978**, 822.
- [143] M. R. Banks, C. Brown, R. F. Hudson, K. A. F. Record, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, 1501.
- [144] D. L. Boger, W. L. Corbett, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4777.
- [145] A. B. Gerald D. Artman, Richard W. Franck, Steven M. Weinreb, *Synlett* **2001**, 232.
- [146] R. O. Hutchins, S. J. Rao, J. Adams, Hutchins, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8077.
- [147] J. P. Wolfe, J. E. Ney, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4607.
- [148] R. Wohl, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3862.
- [149] R. A. Abramovitch, G. N. Knaus, M. Pavlin, W. D. Holcomb, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 2169.
- [150] L. A. Paquette, T. J. Barton, N. Horton, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 5039.
- [151] R. Patel, V. P. Srivastava, L. D. S. Yadav, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1610.
- [152] A. Müller, D. K. Takyar, S. Witt, W. A. König, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 651.
- [153] R. Kamakshi, B. S. R. Reddy, *Australian Journal of Chemistry* **2005**, 58, 603.
- [154] M. A. Bergström, S. I. Andersson, K. Broo, K. Luthman, A.-T. Karlberg, *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, 51, 2541.
- [155] J.-H. Youn, R. Herrmann, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1493.
- [156] D. H. R. Barton, J. C. Jaszberenyi, E. A. Theodorakis, *Tetrahedron* **1991**, 47, 9167.
- [157] R. G. M. Wright, *Synthesis* **1985**, 1058.
- [158] J. L. Garcia Ruano, J. Alemán, C. Fajardo, A. Parra, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5493.
- [159] X.-N. Zhang, X. Dong, Y. Wei, M. Shi, *Tetrahedron* **2014**, 70, 2838.
- [160] S. Gebhardt, *geplante Dissertation*, Philipps-Universität Marburg.

- [161] S. Nakamura, M. Hayashi, Y. Hiramatsu, N. Shibata, Y. Funahashi, T. Toru, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18240.
- [162] P. Magnus, B. Mugrage, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 462.
- [163] J.-i. Matsuo, A. Kawana, Y. Fukuda, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 712.
- [164] H. Yamamoto, E. Ho, I. Sasaki, M. Mitsutake, Y. Takagi, H. Imagawa, M. Nishizawa, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2417.
- [165] J.-i. Matsuo, D. Iida, K. Tatani, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 223.
- [166] J.-i. Matsuo, D. Iida, H. Yamanaka, T. Mukaiyama, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6739.
- [167] S. Gebhardt, C. H. Müller, J. Westmeier, K. Harms, P. v. Zezschwitz, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, DOI: 10.1002/adsc.201400824.
- [168] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, in *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., **2006**, 696 ff.
- [169] T. Ankner, G. Hilmersson, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 503.
- [170] S. Khaksar, A. Heydari, M. Tajbakhsh, S. M. Vahdat, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3527.
- [171] B. Nyasse, L. Grehn, U. Ragnarsson, *Chem. Commun.* **1997**, 1017.
- [172] K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14452.
- [173] H. Salem, Y. Ben-David, L. J. W. Shimon, D. Milstein, *Organometallics* **2006**, *25*, 2292.
- [174] T. Hayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 13.
- [175] M. Erdmann, *Diplomarbeit*, Philipps-Universität Marburg, **2011**.
- [176] M. Yamakawa, R. Noyori, *Organometallics* **1992**, *11*, 3167.
- [177] S. Middel, *unveröffentlichte Ergebnisse*, Philipps-Universität Marburg, **2012**.
- [178] a) P. Zhao, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2008**, *27*, 4749; b) P. Cheliatsidou, D. F. S. White, D. J. Cole-Hamilton, *Dalton Trans.* **2004**, 3425; c) C. Krug, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1674; d) J. Wolf, O. Nürnberg, M. Schäfer, H. Werner, Z. Anorg. Allg. Chem. **1994**, *620*, 1157; e) J. K. Macdougall, M. C. Simpson, D. J. Cole-Hamilton, *Polyhedron* **1993**, *12*, 2877; f) S. E. Boyd, L. D. Field, T. W. Hambley, M. G. Partridge, *Organometallics* **1993**, *12*, 1720; g) R. A. Jones, F. M. Real, G. Wilkinson, A. M. R. Galas, M. B. Hursthouse, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1981**, 126.
- [179] a) F. Ozawa, H. Okamoto, S. Kawagishi, S. Yamamoto, T. Minami, M. Yoshifuji, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10968; b) F. Ozawa, M. Yoshifuji, *Dalton Trans.* **2006**, 4987.

- [180] S. Guo, F. Song, Y. Liu, *Synlett* **2007**, 0964.
- [181] R. Reingruber, S. Bräse, *Chem. Commun.* **2008**, 105.
- [182] A. Kolb, P. von Zezschwitz, in *Modern Organoaluminum Reagents, Vol. 41* (Eds.: S. Woodward, S. Dagorne), Springer Berlin Heidelberg, **2013**, 245 ff.
- [183] B. Wang, M. Bonin, L. Micouin, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3481.
- [184] S.-L. Ku, X.-P. Hui, C.-A. Chen, Y.-Y. Kuo, H.-M. Gau, *Chem. Commun.* **2007**, 3847.
- [185] T. Cooper, A. Novak, L. D. Humphreys, M. D. Walker, S. Woodward, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 686.
- [186] A. Vinogradov, S. Woodward, *Org. Synth.* **2010**, 87, 104.
- [187] D. B. Biradar, H.-M. Gau, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10467.
- [188] a) K. Fagnou, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 169; b) J. D. Hargrave, J. C. Allen, C. G. Frost, *Chem. Asian. J.* **2010**, 5, 386; c) H. J. Edwards, J. D. Hargrave, S. D. Penrose, C. G. Frost, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2093.
- [189] K. Yoshida, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10984.
- [190] R. Shintani, N. Tokunaga, H. Doi, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6240.
- [191] R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 97.
- [192] a) P. Wipf, W. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5197; b) Wipf, H. Jahn, *Tetrahedron* **1996**, 52, 12853.
- [193] K. Yoshida, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1901.
- [194] C. Schüttler, Z. Li-Böhmer, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Org. Lett.* **2013**, 15, 800.
- [195] J. Herritsch, *Bachelorarbeit*, Philipps-Universität Marburg, **2013**.
- [196] C. Priem, *Bachelorarbeit*, Philipps-Universität Marburg, **2013**.
- [197] R. O. Hutchins, J. Adams, M. C. Rutledge, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7396.
- [198] M. Sidera, P. M. C. Roth, R. M. Maksymowicz, S. P. Fletcher, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 7995; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 8153.
- [199] B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 346.
- [200] M. Kitamura, T. Miki, K. Nakano, R. Noyori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 999.
- [201] Ich danke Frau Jennifer Allen von der Firma Mettler-Toledo für Ihre Unterstützung bei der Anfertigung dieser Messreihe.
- [202] I. J. Blackmore, V. C. Gibson, P. B. Hitchcock, C. W. Rees, D. J. Williams, A. J. P. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6012.
- [203] C. Bournaud, C. Falciola, T. Lecourt, S. Rosset, A. Alexakis, L. Micouin, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3581.

- [204] S. Huo, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 423.
- [205] J. Esquivias, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 9257; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9417.
- [206] N. Shibata, M. Okamoto, Y. Yamamoto, S. Sakaguchi, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5707.
- [207] I. J. Krauss, J. L. Leighton, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3201.
- [208] H. C. Brown, J. H. Brewster, H. Shechter, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 467.
- [209] K. Li, A. Alexakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7600; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7762.
- [210] R. Naasz, L. A. Arnold, M. Pineschi, E. Keller, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1104.
- [211] a) R. Naasz, L. A. Arnold, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 927; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 953; b) T. Soeta, K. Selim, M. Kuriyama, K. Tomioka, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6573.
- [212] D. A. Evans, K. R. Fandrick, H.-J. Song, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8942.
- [213] J.-H. Xie, S.-F. Zhu, Q.-L. Zhou, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713.
- [214] M. Zhou, T.-L. Liu, M. Cao, Z. Xue, H. Lv, X. Zhang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3484.
- [215] P. Sun, S. M. Weinreb, M. Shang, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8604.
- [216] C. Sun, S. M. Weinreb, *Synthesis* **2006**, *2006*, 3585.
- [217] J. Vicario, J. M. Ezpeleta, F. Palacios, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2641.
- [218] A. Kolb, *Dissertation*, Philipps-Universität Marburg, **2013**.
- [219] N. G. Rule, M. R. Detty, J. E. Kaeding, J. A. Sinicropi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1665.
- [220] C. Nájera, M. Yus, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10547.
- [221] T. S. Chou, M. L. You, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2224.
- [222] R. J. Batten, J. D. Coyle, R. J. K. Taylor, S. Vassiliou, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1982**, 1177.
- [223] C. Jahier-Diallo, M. S. T. Morin, P. Queval, M. Rouen, I. Artur, P. Querard, L. Toupet, C. Crévisy, O. Baslé, M. Mauduit, *Chem. Eur. J.* **2014**.
- [224] A. B. Charette, A. Beauchemin, J.-F. Marcoux, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5114.
- [225] A. J. Blake, J. Shannon, J. C. Stephens, S. Woodward, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2462.
- [226] J. Bernhammer, *Diplomarbeit*, Philipps-Universität Marburg, **2009**.
- [227] Autorenkollektiv, in *Organikum, Vol. 20*, Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, **1996**, 599.
- [228] E. W. Garbisch, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2109.

- [229] L. B. Krasnova, A. K. Yudin, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2584.
- [230] R. S. Huber, G. B. Jones, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5778.
- [231] J. J. Eisch, J. H. Merkle, J. E. Galle, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 587.
- [232] J. C. Colberg, A. Rane, J. Vaquer, J. A. Soderquist, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6065.
- [233] N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916.
- [234] S. Zhang, D. Zhang, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2312.
- [235] L. Muñoz, G. Rosell, A. Guerrero, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2009**, *52*, 493.
- [236] H. Bernsmann, M. van den Berg, R. Hoen, A. J. Minnaard, G. Mehler, M. T. Reetz, J. G. De Vries, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 943.
- [237] H. Bürger, *Monatsh. Chem.* **1963**, *94*, 574.
- [238] I. de Miguel, B. Herradón, E. Mann, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1731.
- [239] P. Wipf, J. H. Smitrovich, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6494.
- [240] J. Westmeier, P. von Zezschwitz, *Chem. Commun.* **2014**.

I. Spektrenanhang

Für die Darstellung der NMR Spektren der folgenden Verbindungen wird auf die *Supporting Information* oder *Supplementary Information* der entsprechenden vorab publizierten Arbeiten verwiesen. Dort sind die Spektren bereits abgebildet.

Advanced Synthesis And Catalysis: **45, 88, 102, 103**.^[43]

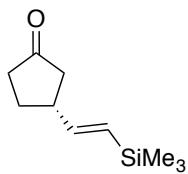
Journal of Organic Chemistry: **42, 109, 113, 115**.^[70]

Synlett: **170, 193, 196, 197, 198**.^[41]

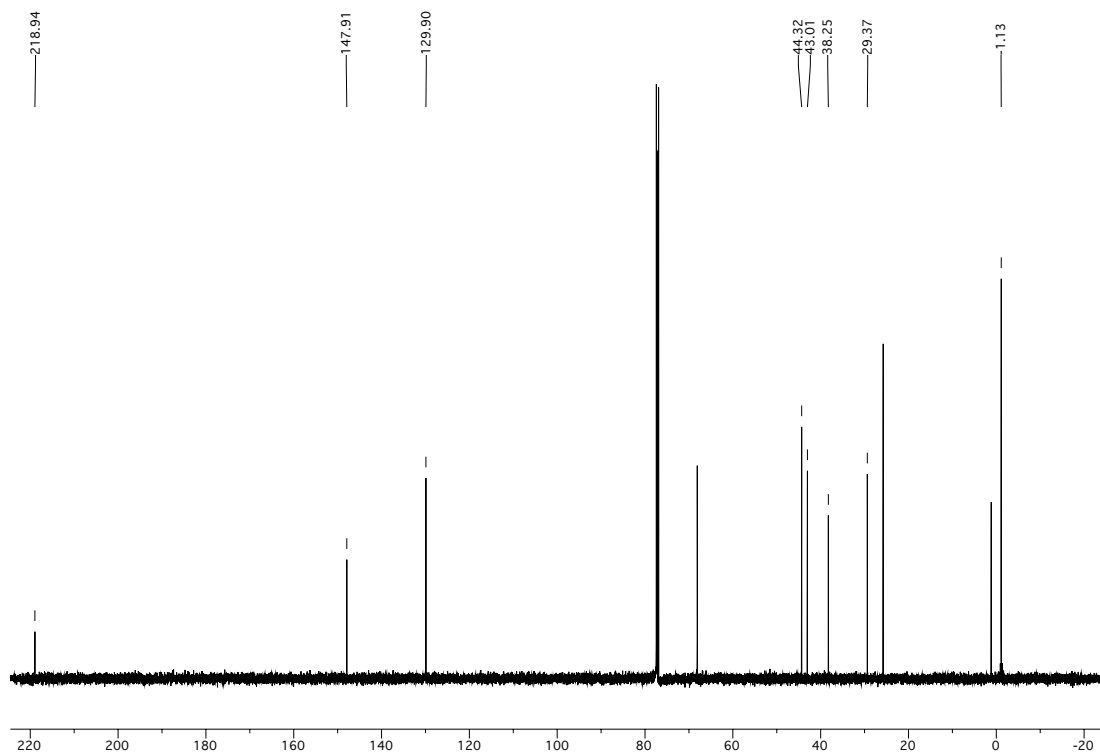
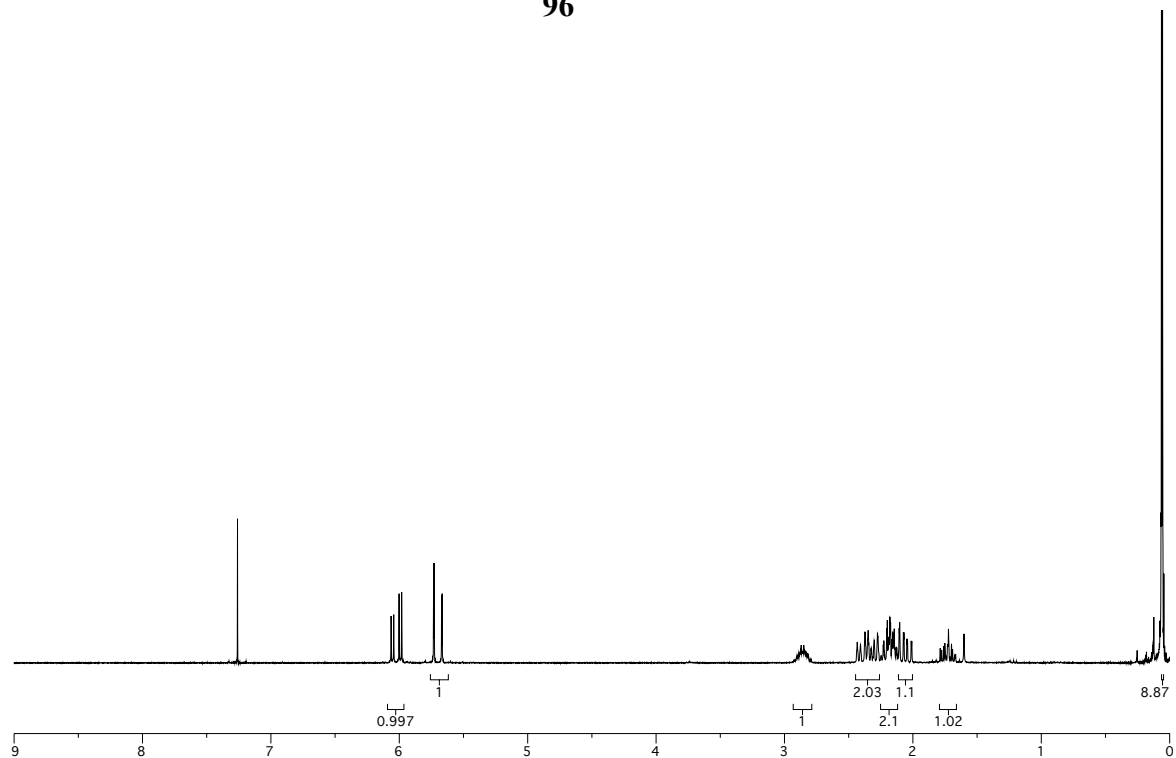
Org. Lett.: **146, 249, 250, 257, 260, 262, 266**.^[42]

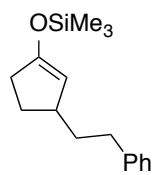
Chem. Commun.: *trans*-**285**, *cis*-**285**, **290, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 304, 309, 310, 314, 319, 321**.^[240]

Spektrenanhang

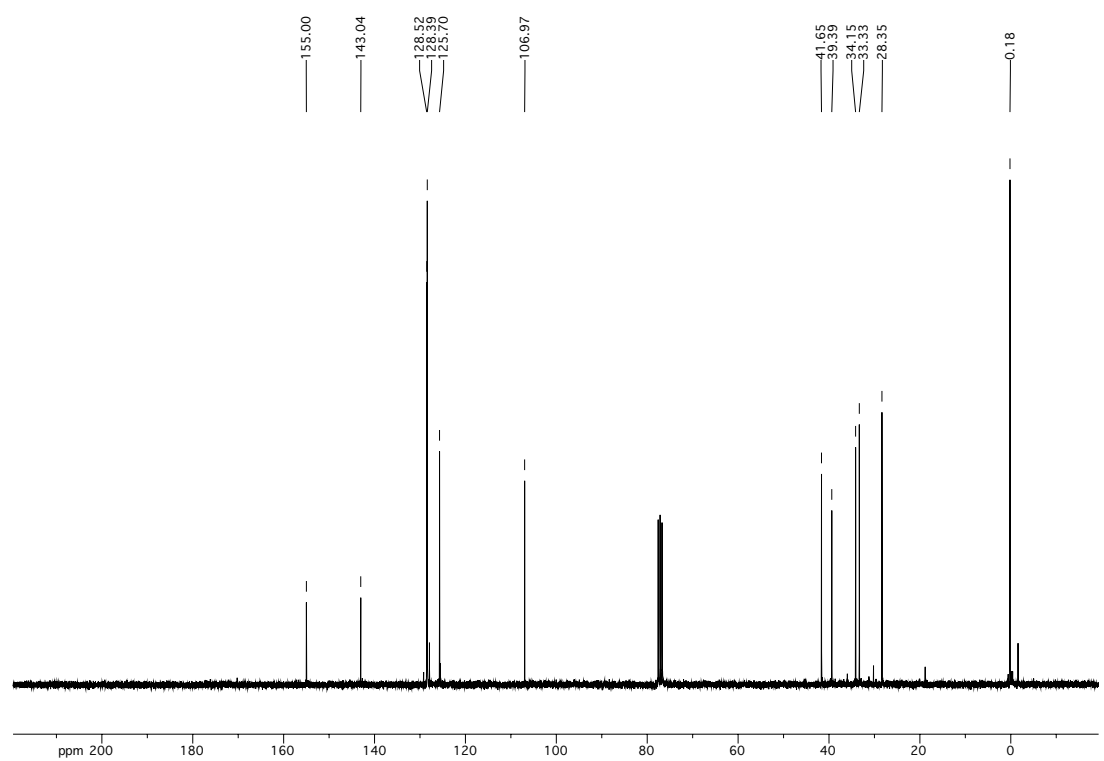
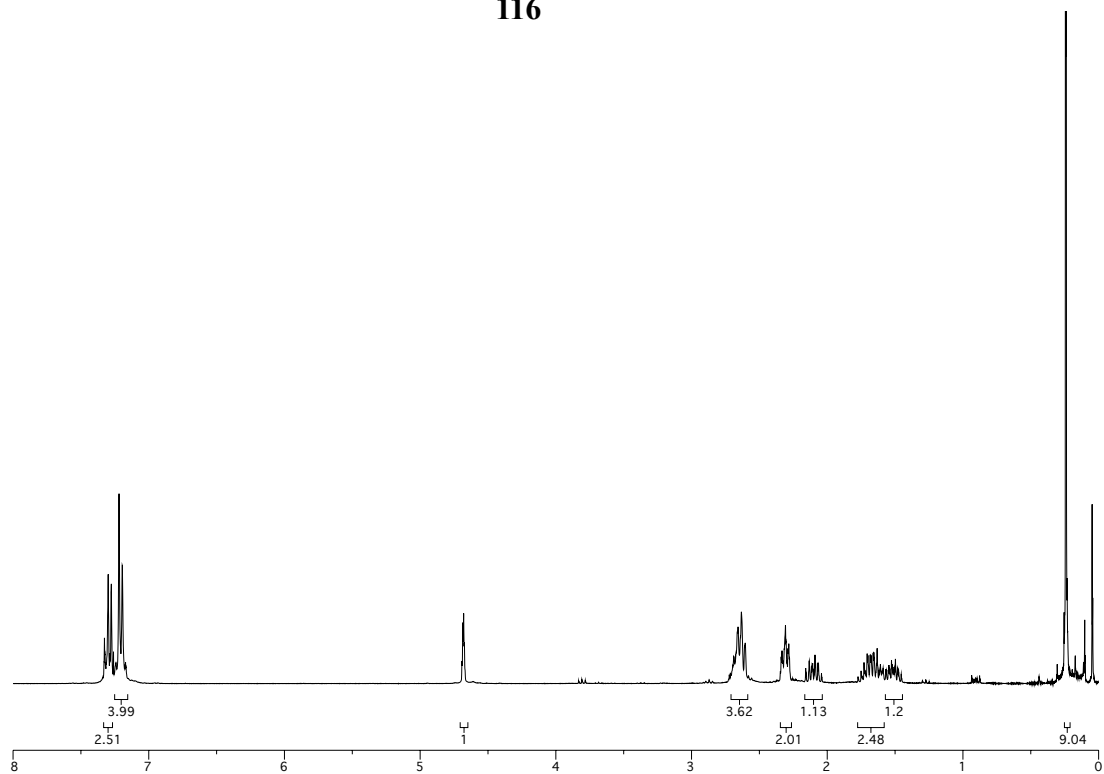


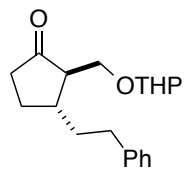
96



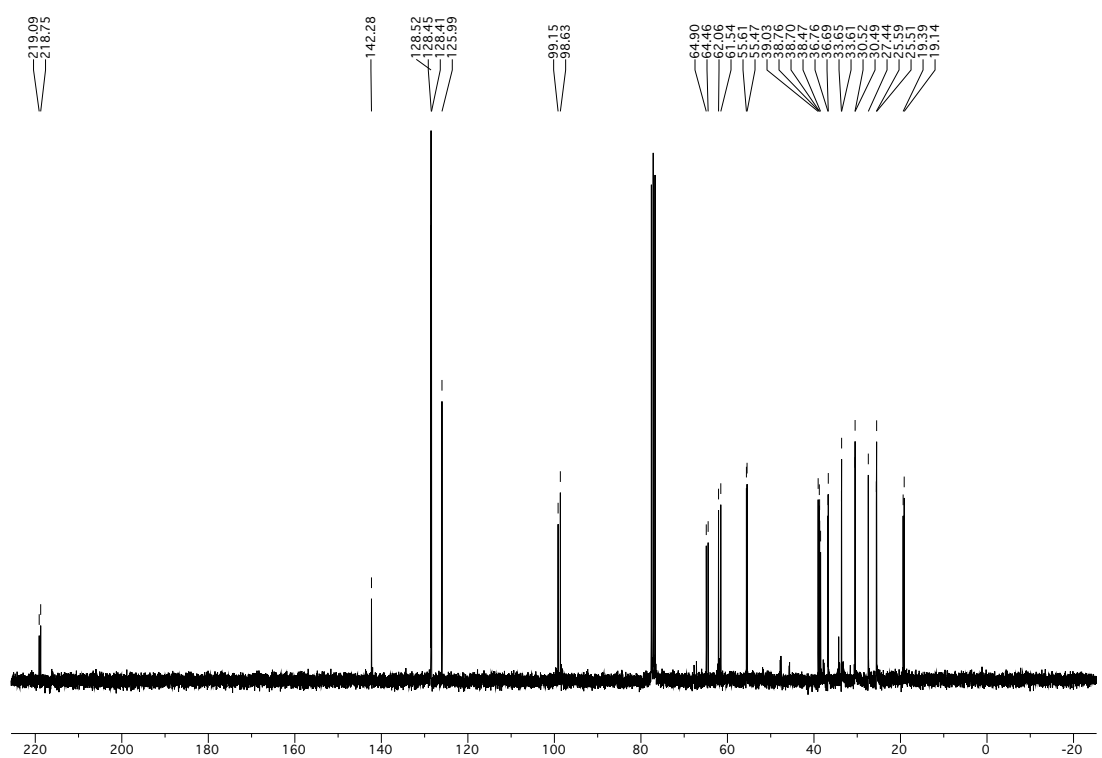
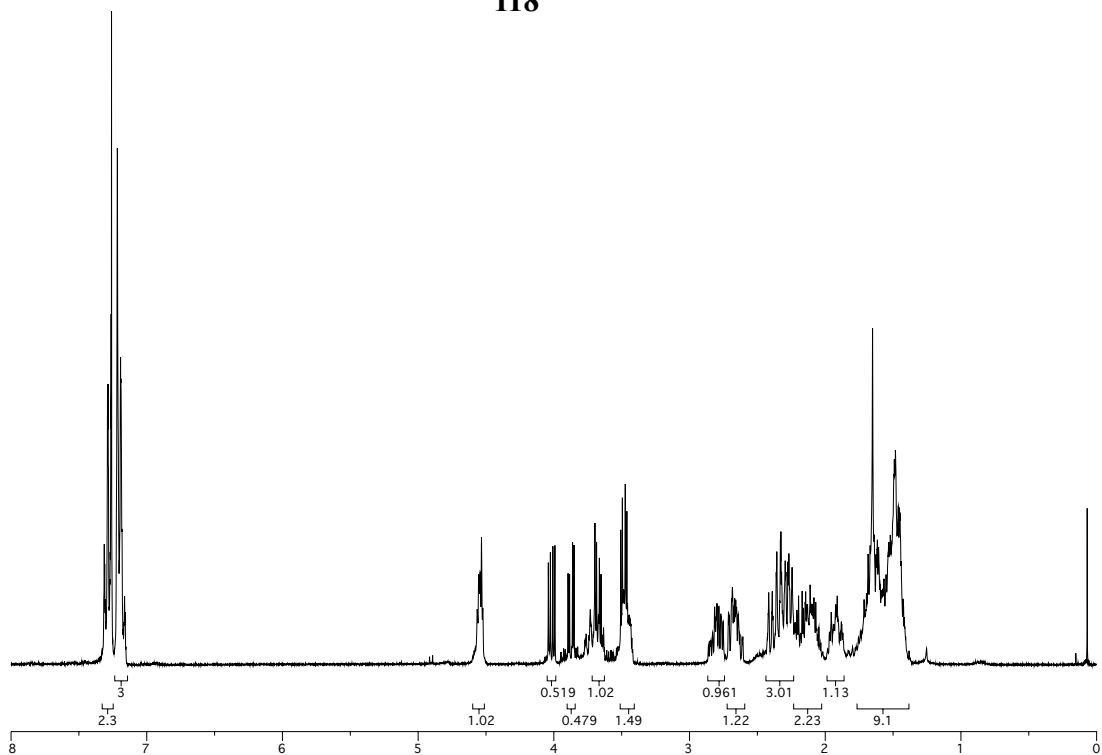


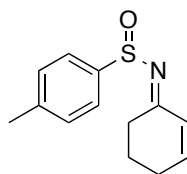
116



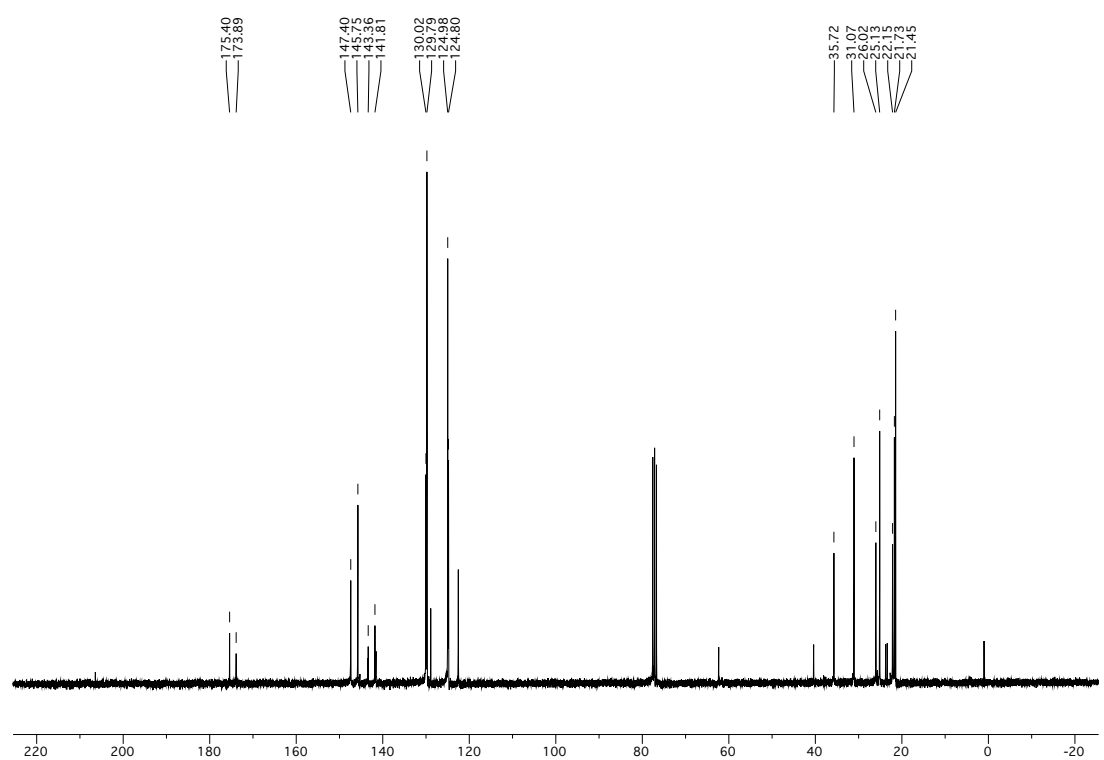
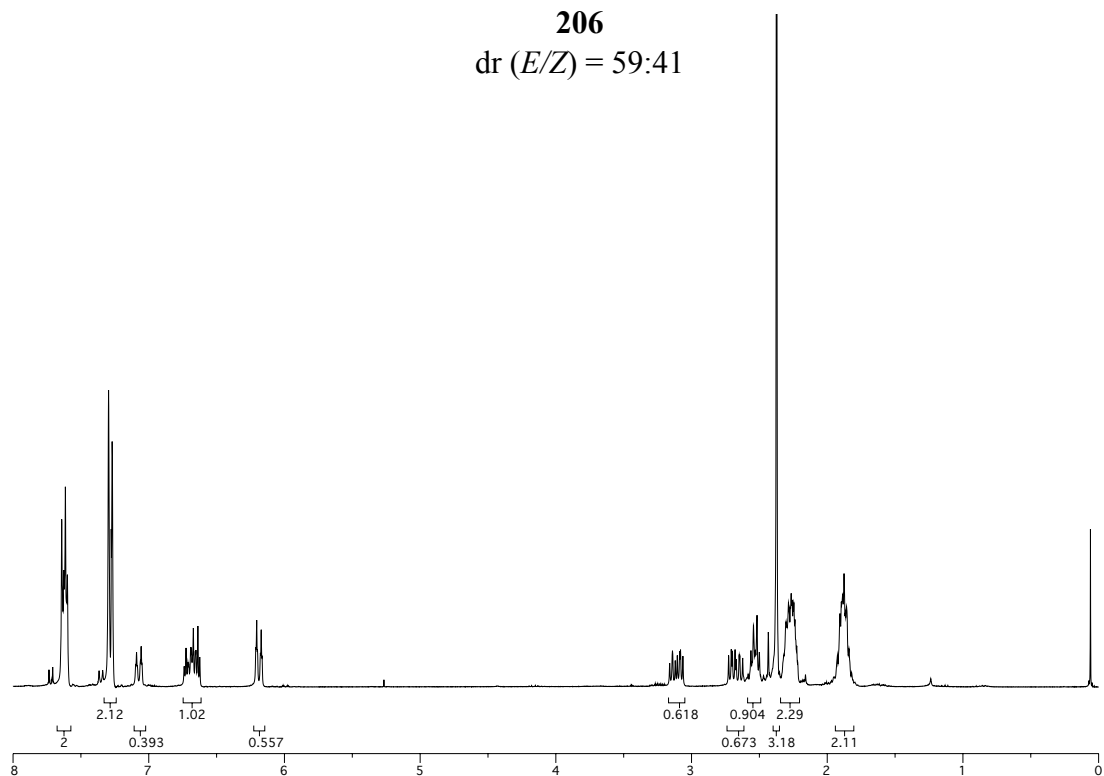


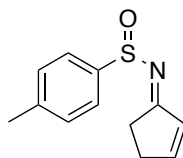
118





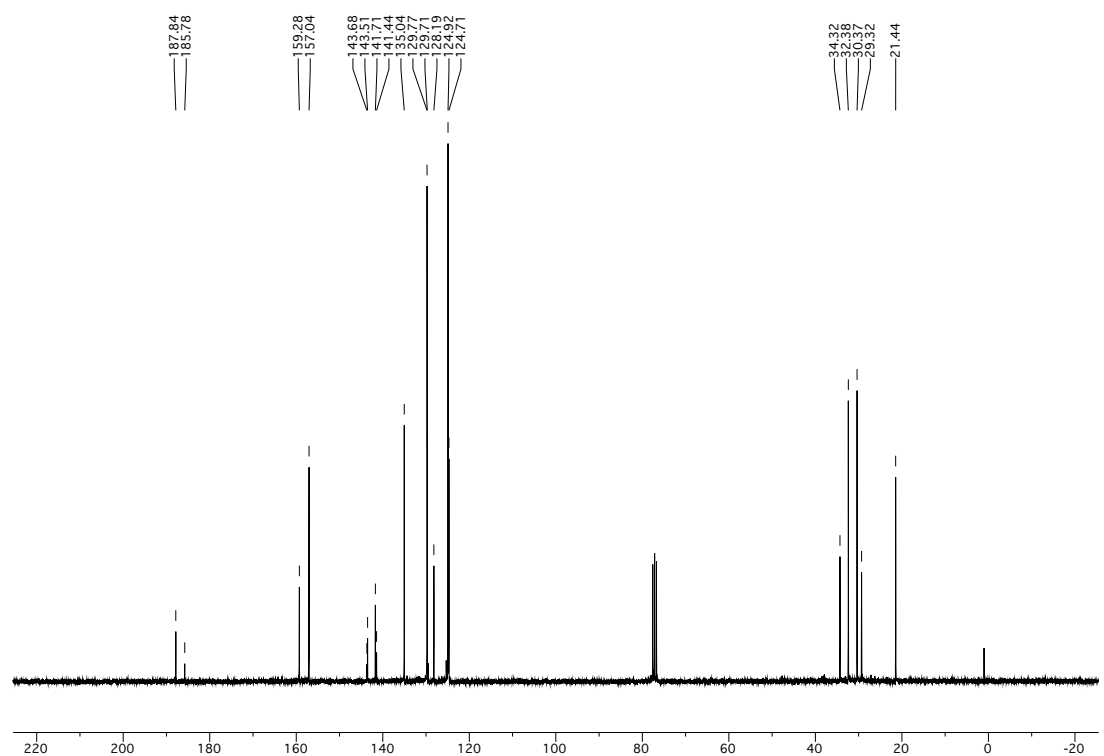
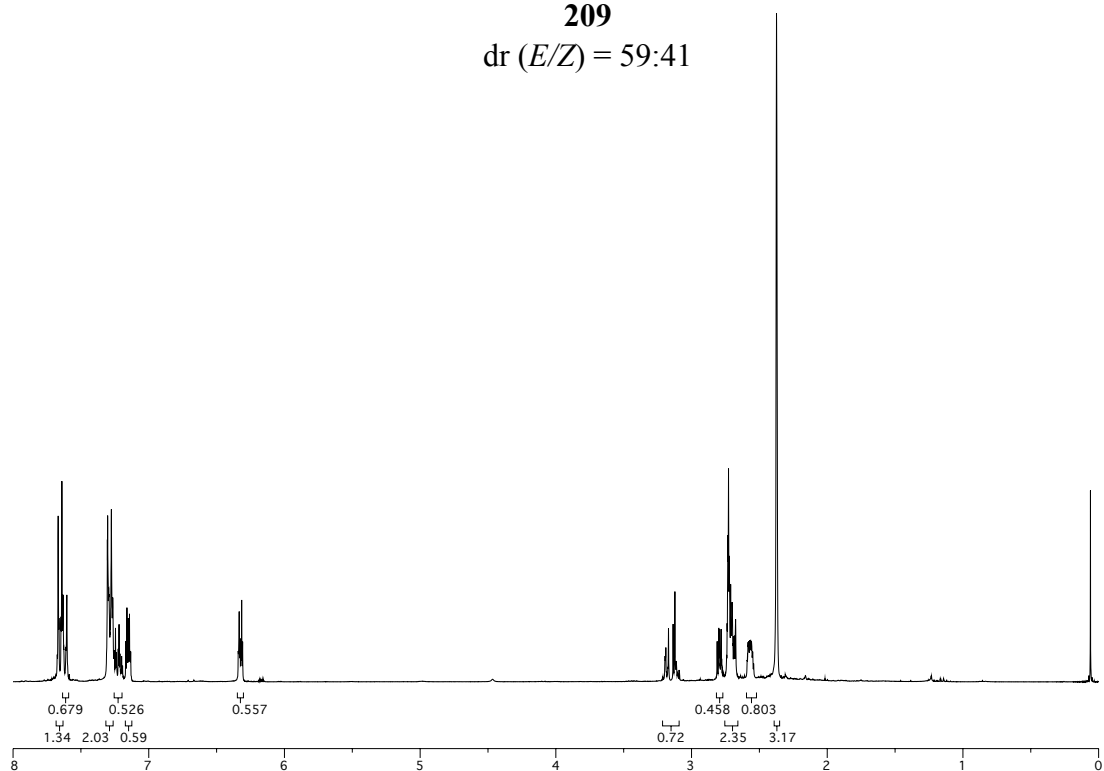
206
dr (*E/Z*) = 59:41

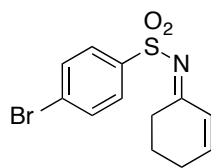




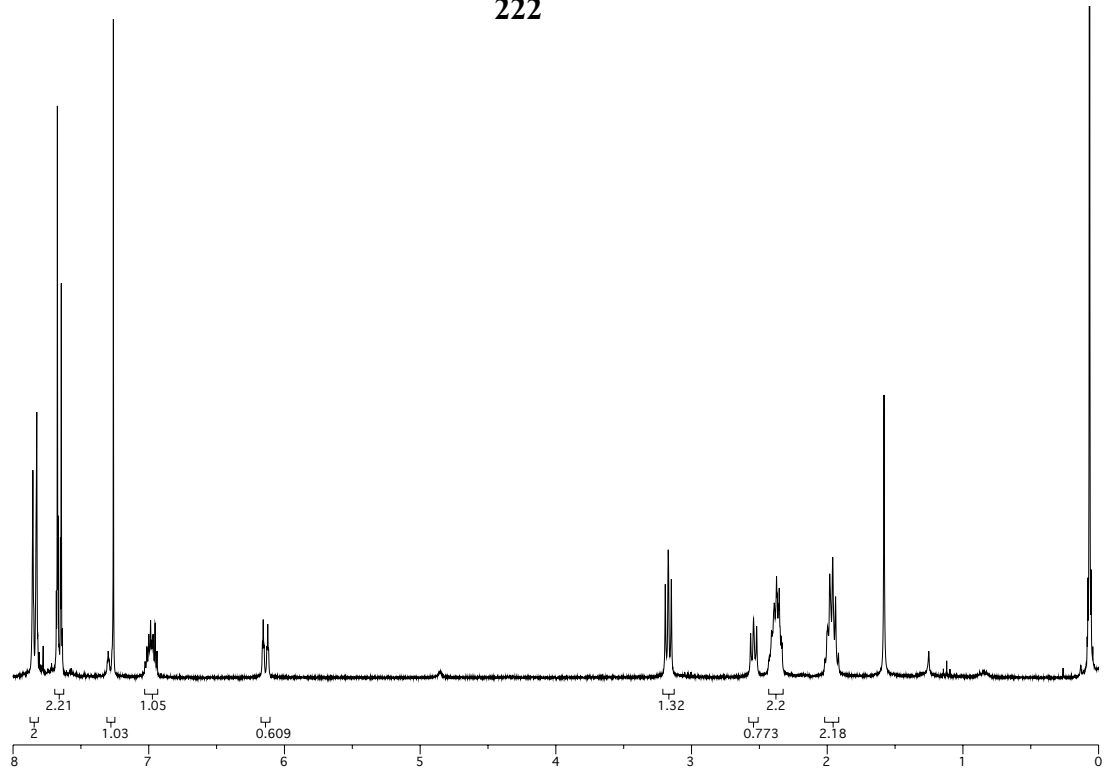
209

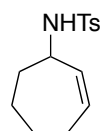
dr (*E/Z*) = 59:41



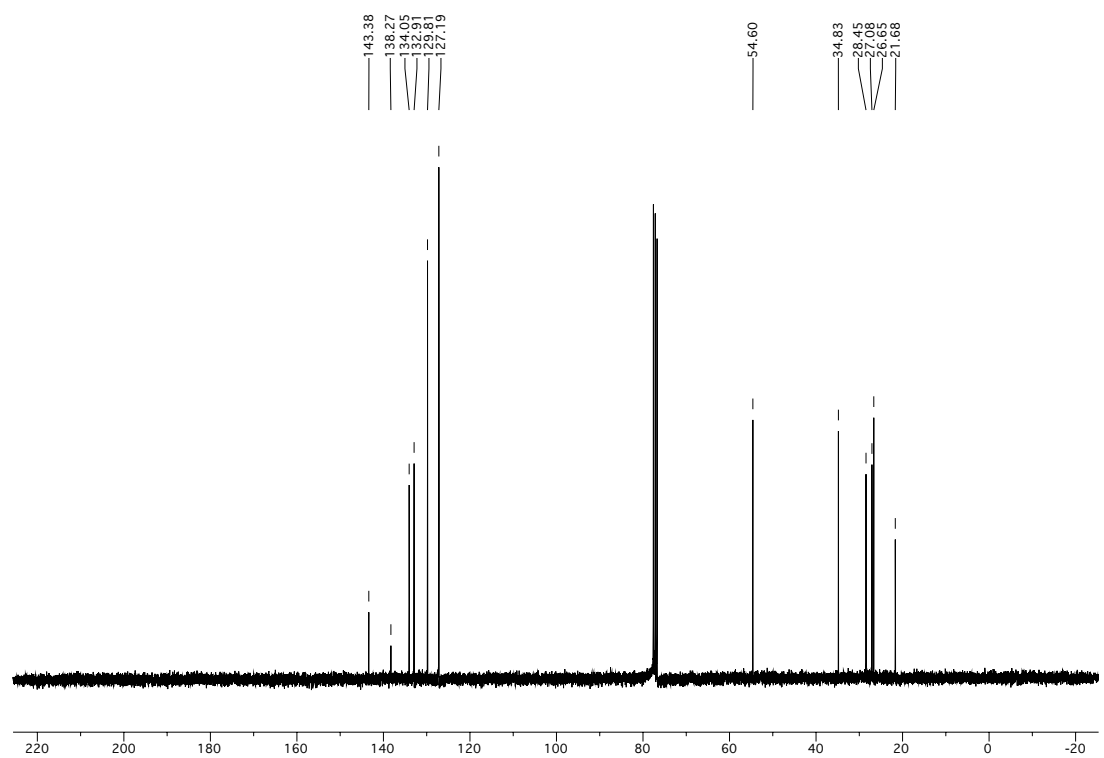
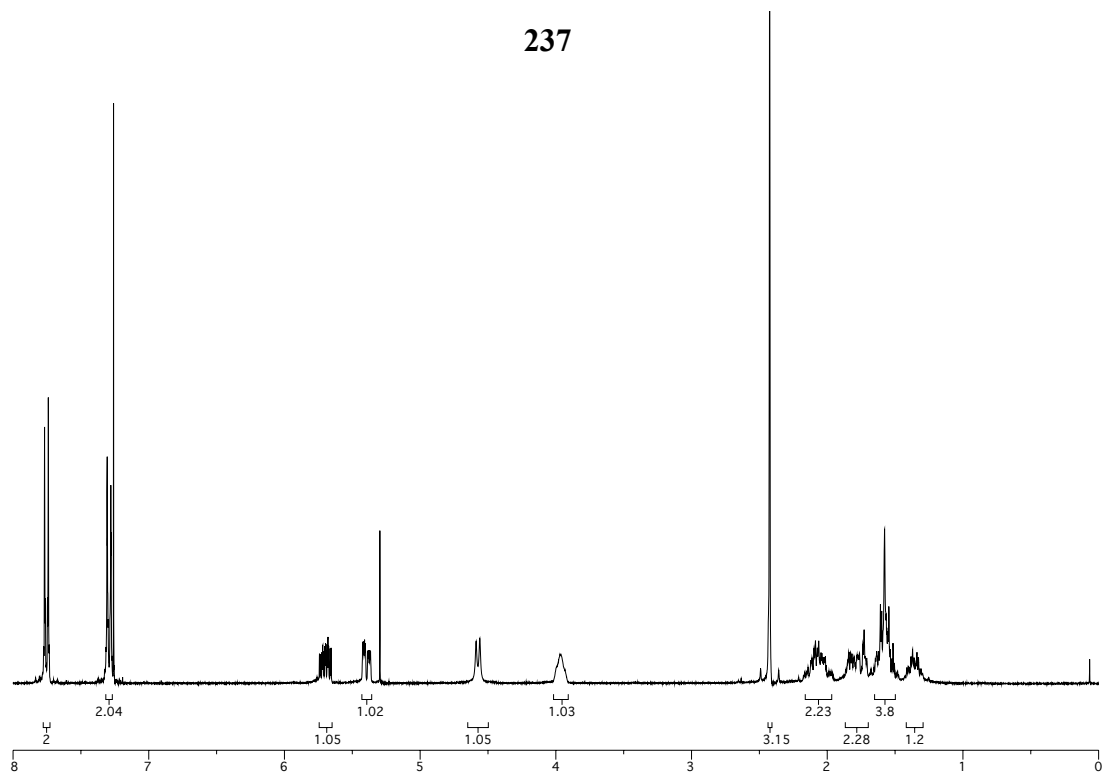


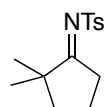
222



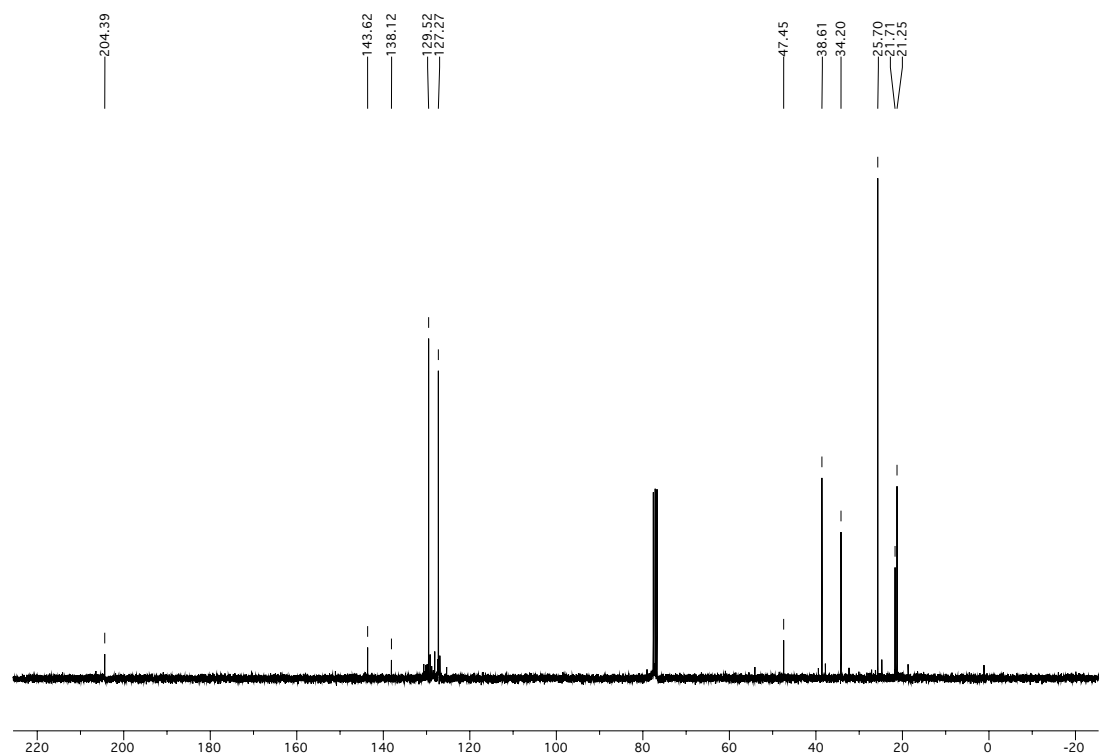
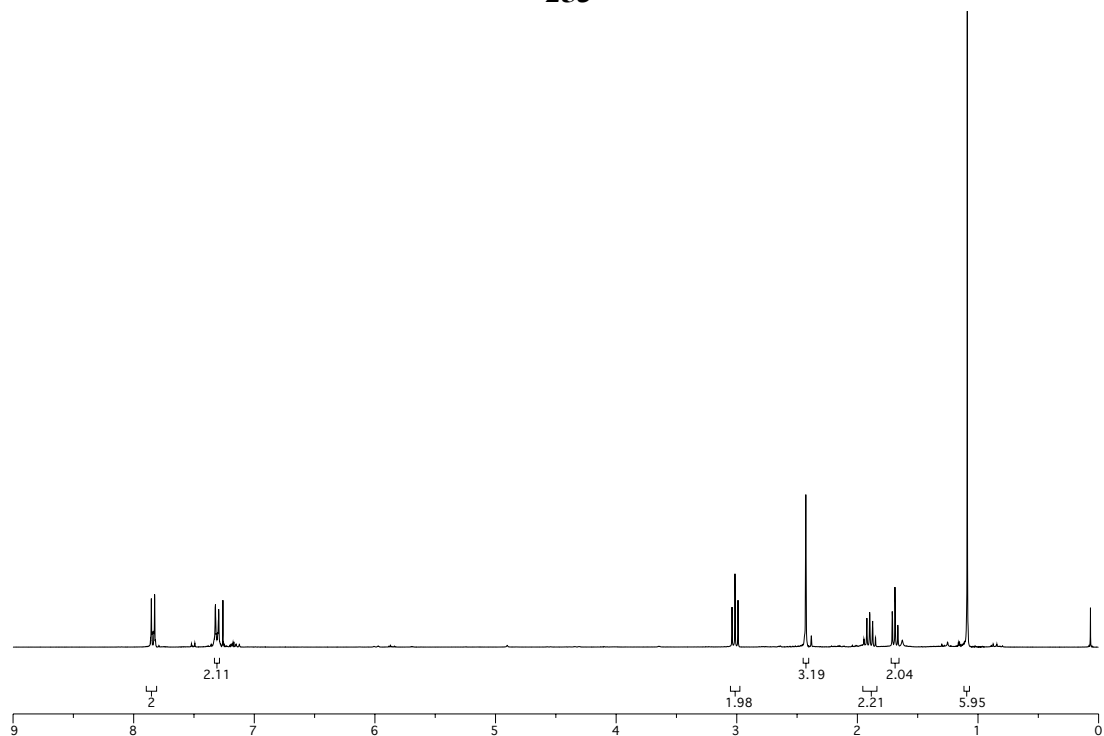


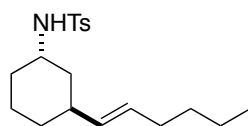
237



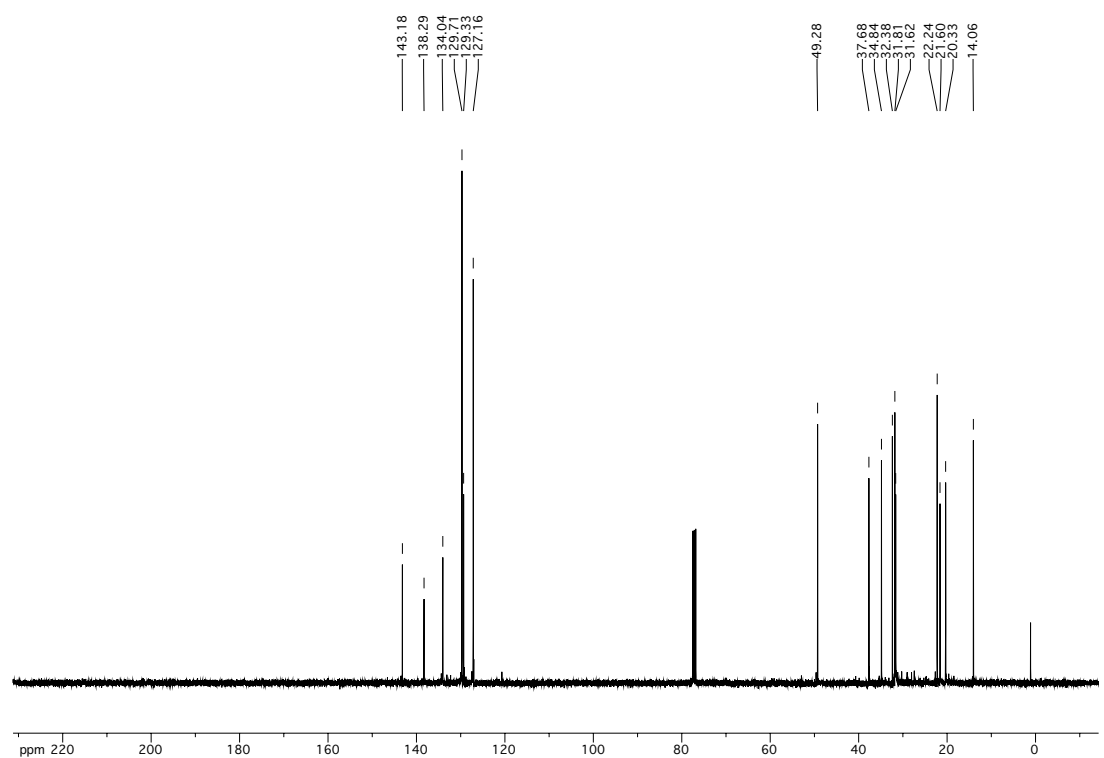
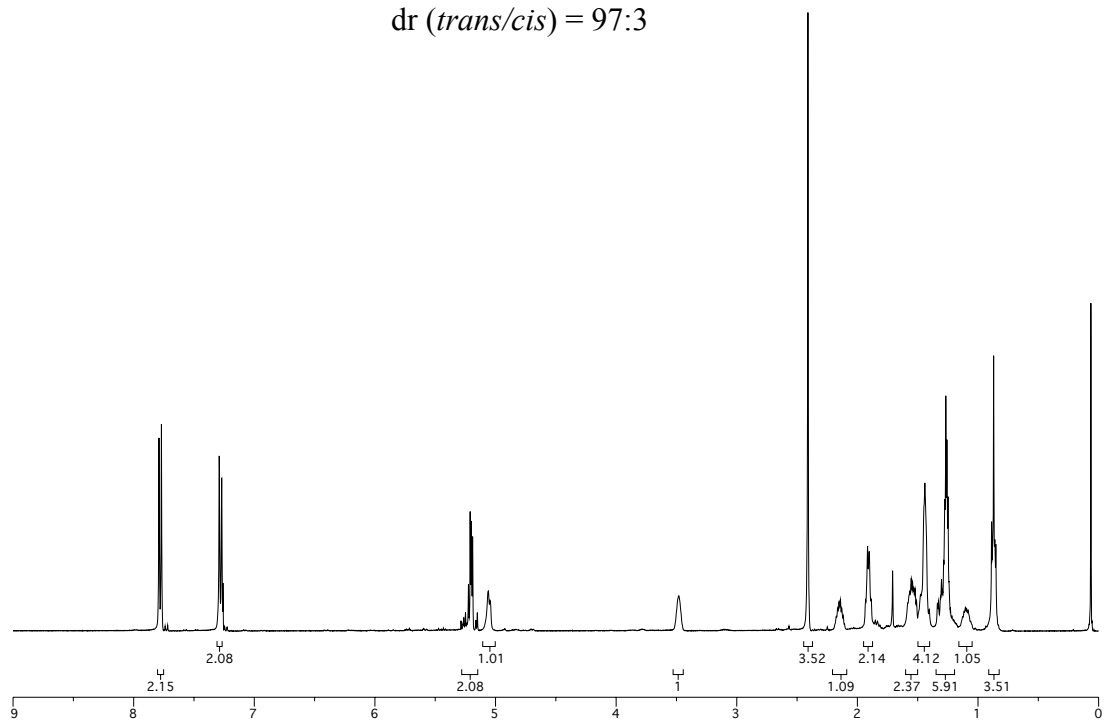


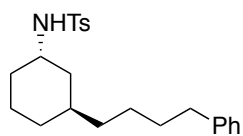
253



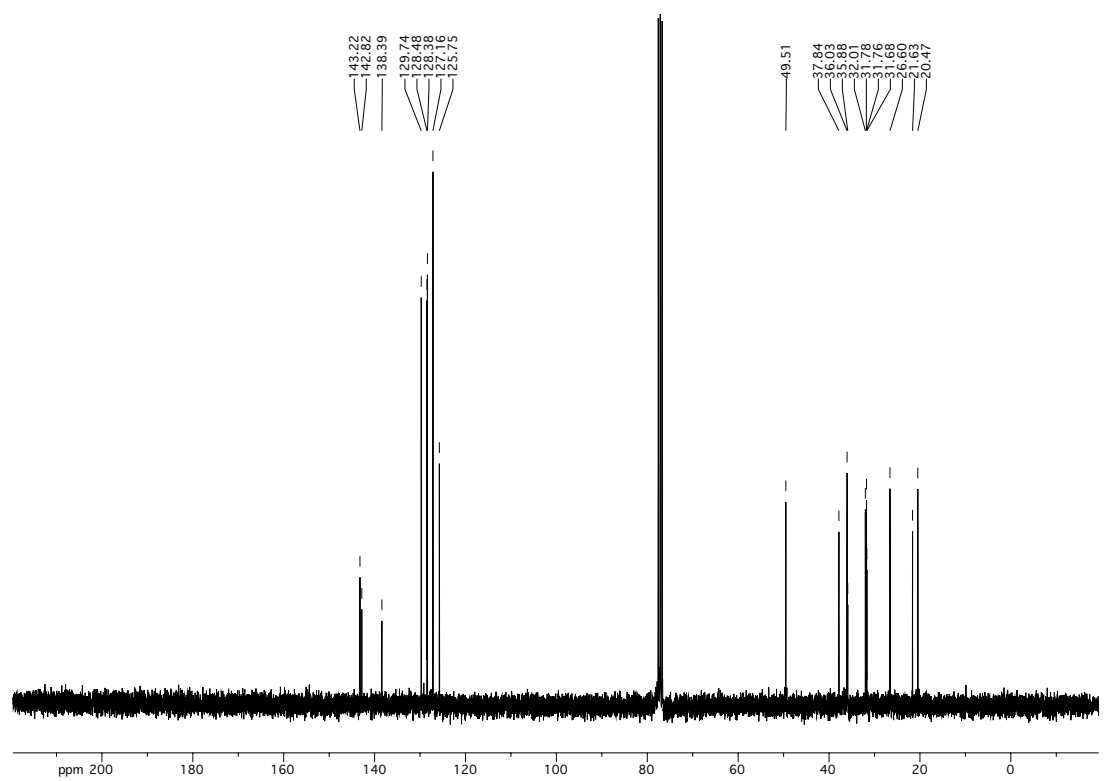
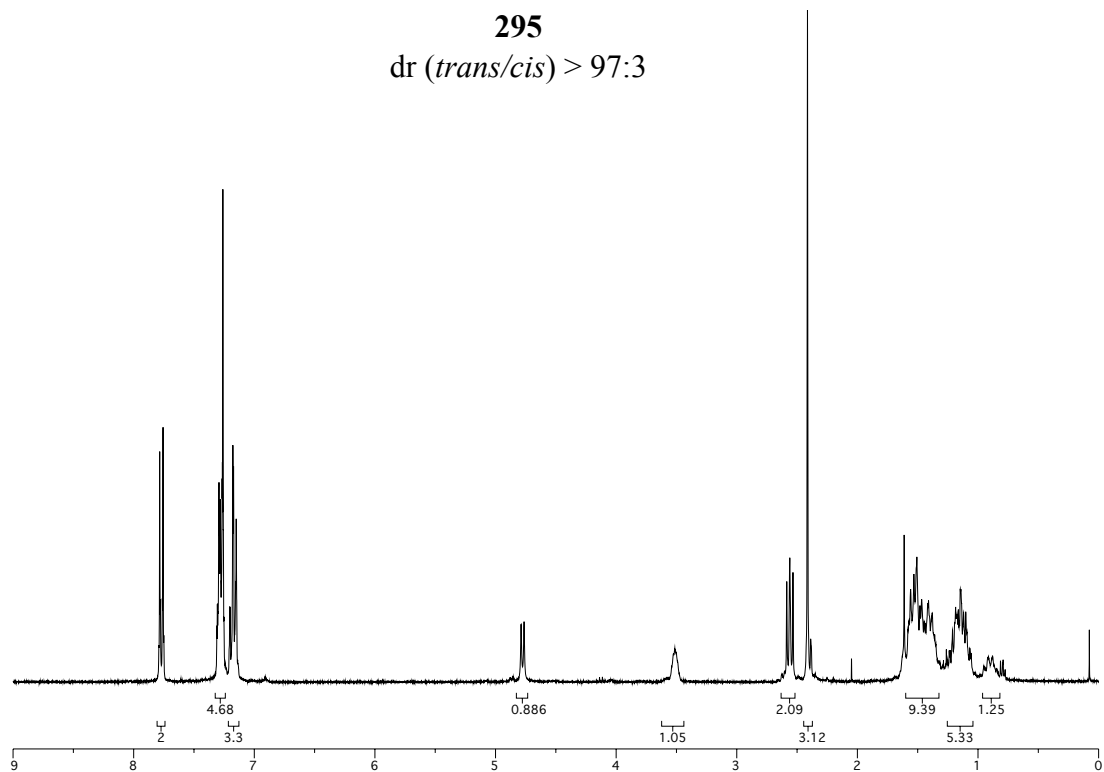


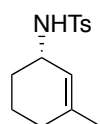
276
dr (*trans/cis*) = 97:3



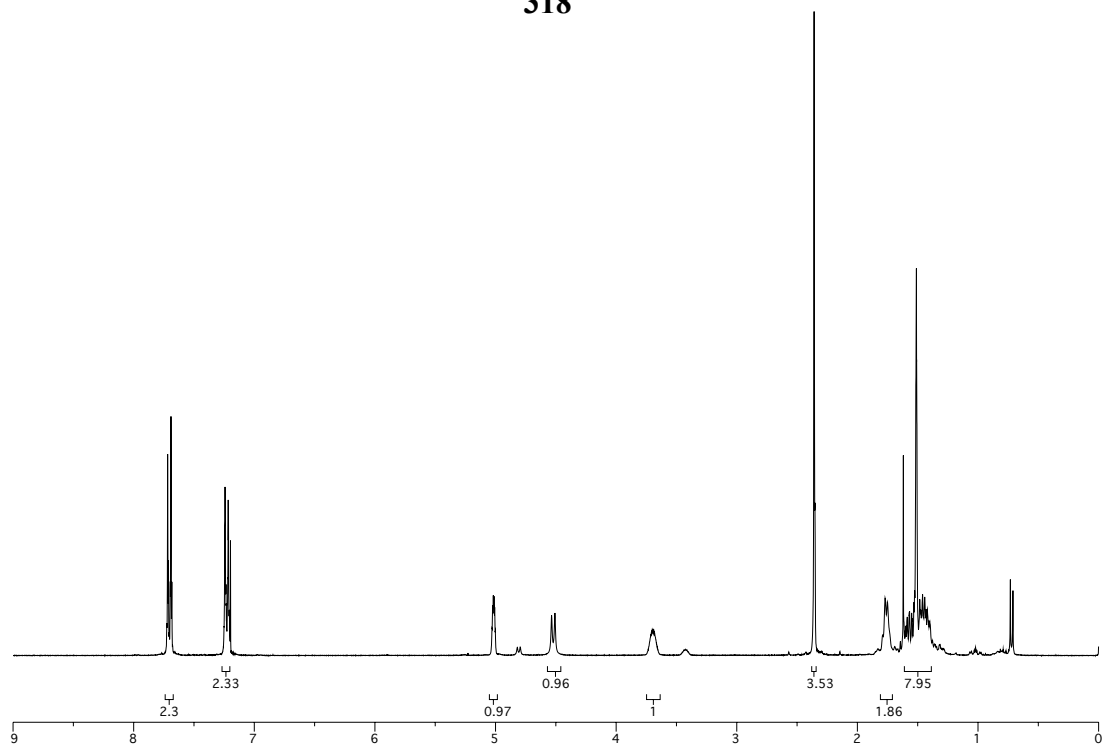


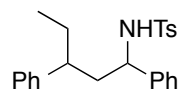
295
dr (*trans/cis*) > 97:3



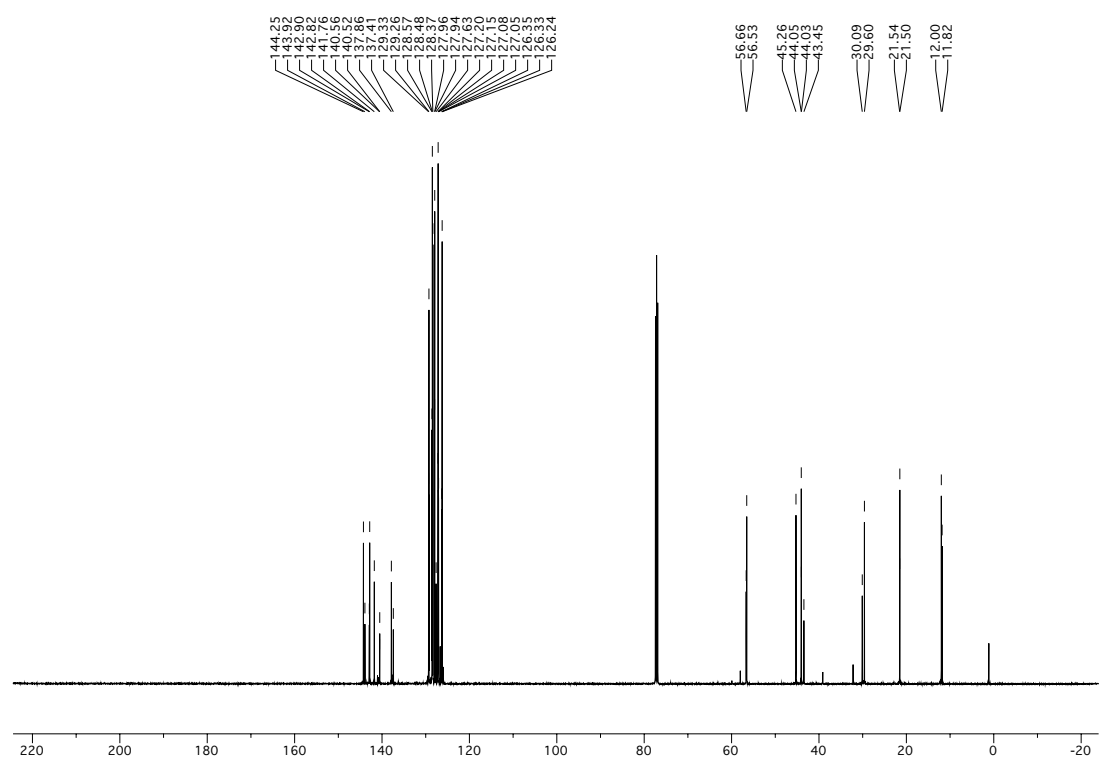
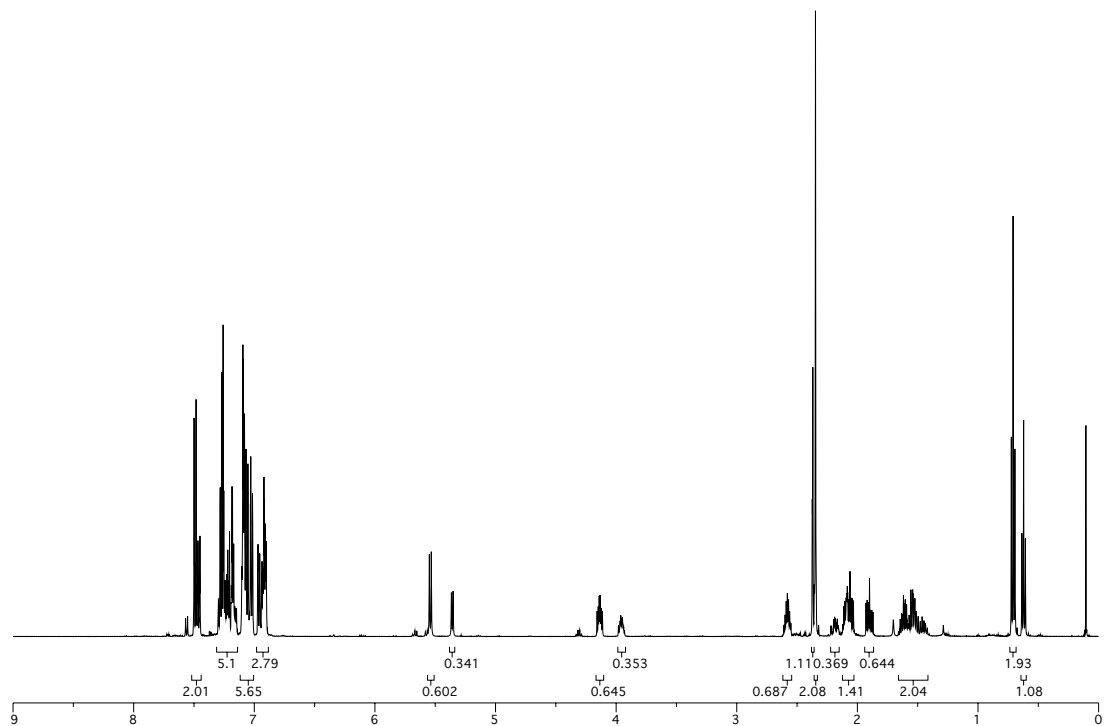


318





320



J. Kristallographische Daten

Table A. Crystal data and structure refinement for **262**.

Crystal data

Habitus, colour	block, colourless
Crystal size	0.360 x 0.16 x 0.15 mm ³
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ Z = 4
Unit cell dimensions	a = 9.7947(4) Å α = 90°. b = 9.9666(5) Å β = 90°. c = 16.9986(7) Å γ = 90°.
Volume	1659.40(13) Å ³
Cell determination	9994 peaks with Theta 2.4 to 27.2°.
Empirical formula	C ₁₉ H ₂₁ NO ₂ S
Formula weight	327.43
Density (calculated)	1.311 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.204 mm ⁻¹
F(000)	696

Data collection:

Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	110(2) K
Theta range for data collection	2.369 to 27.204°.
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -12 ≤ k ≤ 12, -21 ≤ l ≤ 21
Data collection software	Bruker Instrument Service v3.0.31
Cell refinement software	SAINT V8.34A (Bruker AXS Inc., 2013)
Data reduction software	SAINT V8.34A (Bruker AXS Inc., 2013)

Solution and refinement:

Reflections collected	34221
Independent reflections	3681 [R(int) = 0.0402]
Completeness to theta = 25.242°	99.9%
Observed reflections	3549[II > 2(I)]
Reflections used for refinement	3681
Extinction coefficient	X = .
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.97 and 0.86
Flack parameter (absolute struct.)	-0.021(19)
Largest diff. peak and hole	0.243 and -0.279 e.Å ⁻³
Solution	direct/ difmap
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	mixed, mixed
Programs used	SHELXS-97 (Sheldrick, 2008) SHELXL-2013 (Sheldrick, 2013) DIAMOND (Crystal Impact)
Data / restraints / parameters	3681 / 0 / 213
Goodness-of-fit on F ²	1.103
R index (all data)	wR2 = 0.0634
R index conventional [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0252

Table B. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2) for **262**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
C1	0.31333(16)	0.26498(17)	0.36222(9)	0.0136(3)	1
C2	0.20362(18)	0.16050(17)	0.34867(10)	0.0156(3)	1
C3	0.2245(2)	0.04697(18)	0.30962(11)	0.0216(4)	1
C4	0.3595(2)	0.00341(19)	0.27749(12)	0.0254(4)	1
C5	0.47612(19)	0.08602(19)	0.31153(11)	0.0208(4)	1
C6	0.43827(17)	0.23427(18)	0.30994(10)	0.0170(3)	1
C7	0.25968(17)	0.40474(17)	0.34103(10)	0.0149(3)	1
C8	0.2982(2)	0.51909(18)	0.38195(11)	0.0207(4)	1
C9	0.2564(2)	0.64560(19)	0.35670(11)	0.0262(4)	1
C10	0.1771(2)	0.6592(2)	0.29010(12)	0.0255(4)	1
C11	0.1376(2)	0.5455(2)	0.24921(12)	0.0240(4)	1
C12	0.17731(18)	0.41949(19)	0.27481(11)	0.0198(4)	1
C13	0.26072(17)	0.06729(16)	0.53984(9)	0.0148(3)	1
C14	0.14150(18)	0.00267(17)	0.51720(11)	0.0188(3)	1
C15	0.12957(19)	-0.13454(18)	0.52936(11)	0.0214(4)	1
C16	0.2348(2)	-0.20806(18)	0.56342(10)	0.0201(4)	1
C17	0.3533(2)	-0.14091(19)	0.58532(11)	0.0226(4)	1
C18	0.36712(19)	-0.00351(19)	0.57410(10)	0.0198(4)	1
C19	0.2184(3)	-0.35711(19)	0.57652(12)	0.0285(4)	1
N1	0.36630(14)	0.26409(15)	0.44423(8)	0.0136(3)	1
O1	0.14610(12)	0.29718(12)	0.51074(7)	0.0176(3)	1
O2	0.36309(14)	0.29165(13)	0.58643(7)	0.0191(3)	1
S1	0.27980(4)	0.24177(4)	0.52364(2)	0.01291(10)	1

Danksagung

Die Niederschrift dieser Dissertation bietet Gelegenheit zur Rückschau auf vergangene Jahre. Neben den fachlichen Erkenntnissen, die in den vorherigen Kapiteln dargelegt und diskutiert wurden, sind mit der Zeit als Doktorand auch zahlreiche persönliche Erinnerungen verknüpft.

Ich möchte die Gelegenheit zunächst dazu nutzen, meinem Arbeitsgruppenleiter und Doktorvater, PROF. DR. PAULTHEO VON ZEZSCHWITZ, zu danken. Zum einen für die Möglichkeit, die vorliegende Dissertation in seiner Gruppe anzufertigen. Die Vielfalt der in der eigenen Arbeit untersuchten Themengebiete hat nicht zuletzt ihren Ursprung in zahlreichen Diskussionen und daraus resultierenden neuen und innovativen Ideen.

Zum anderen danke ich ihm auch für seine sorgfältigen Korrekturanmerkungen in der entscheidenden Phase, durch die diese Arbeit erst ihre Endform erreichen konnte.

Herr PROF. DR. GERHARD HILT danke ich für seine Bereitschaft, das Zweitgutachten zu übernehmen.

Den weiteren Mitgliedern meiner Prüfungskommission danke ich ebenfalls für Ihre bereitwillige Unterstützung.

Der Konrad-Adenauer-Stiftung danke ich für die Finanzierung des überwiegenden Teils meiner Doktorarbeit. Namentlich möchte ich an dieser Stelle vor allem Herr DR. KLAUS HERMANNNS danken, der in vielerlei Hinsicht mein direkter Ansprechpartner und ein Aushängeschild unserer gemeinsam vertretenen Werte war.

ANJA FISCHER gilt mein Dank im mehrerlei Hinsicht. Fachlich, für die Unterstützung im Labor, wann immer es brenzlich wurde. Vor allem aber persönlich, für die stete Begleitung, das Verständnis und die Kraft, die ich von ihr für die entscheidenden Phasen meiner Doktorarbeit erhalten habe.

FLORIAN HETT hat mich in seinen Jahren als „B-Zubi“ mit seinem kaum zu stillenden Wissensdurst und den daraus erwachsenden Fähigkeiten nicht nur im Labor immer besser unterstützen können, vor allem hat er mit der Zeit ein sehr gutes Auge für Details und

potentielle kleine Fehler entwickelt, die die Arbeit als Ganzes nach vorne gebracht haben. Ich hoffe, dass er sein hier erworbenes Wissensfundament auch weiterhin gut einsetzen kann.

SANDRA GEBHARDT und CHRISTIAN H. MÜLLER, dem seit den Zeiten der „Bachelorette“ vereinten Tandem, danke ich besonders für das Korrekturlesen und das Ausmerzen von Fehlern in der vorliegenden Dissertation.

Den weiteren und aktuellen Mitgliedern unserer Arbeitsgruppe, in alphabetischer Reihenfolge: TOBIAS BENDER, JAN BERNHAMMER, MARKUS ERDMANN, FABIAN FISCHER, SANDRA GEBHARDT, CHRISTIAN HEMPEL (CHRISTIAN III), SEBASTIAN HIRNER, ANDREAS KOLB, ALFREDO MANENTI, STEPHEN MIDDEL, BRANDON MOYER, CHRISTIAN H. MÜLLER, CHRISTOPHER PFAFF, DENNIS RABENAU, MATHIS RINK und CHRISTIAN SCHÜTTLER danke ich für die gute Stimmung, sowie das freundschaftliche Klima innerhalb und außerhalb des Labors.

Meinen Vertiefungspraktikanten TOBIAS SEITZ, PATRICK MÄDER und JENNY KOURETOVA gilt mein Dank für Ihre Beiträge zu den in der vorliegenden Dissertation vorgestellten Ergebnissen.

Der größte und persönlichste Dank gilt aber meiner Familie. Ohne ihren Rückhalt hätte der Weg bis zu dem heute erreichten Punkt nicht beschritten werden können.

Wissenschaftlicher Werdegang

- 04/2005 Studium der Chemie (Abschluss: Diplom) an der Philipps-Universität
– 02/2010 Marburg
- 02/2010 Diplomarbeit in organischer Chemie: „Entwicklung und Optimierung einer
Totalsynthese von (*R*)-Sarkomycin“, Arbeitsgruppe Prof. Dr. Paultheo von
Zezschwitz, Philipps-Universität Marburg.
- 04/2010 Promotion in organischer Chemie: „Kupfer- und Rhodium-katalysierte
– 12/2014 asymmetrische Additionen an Cycloalkenone und analoge *N*-Sulfonyl-Imine,
Arbeitsgruppe Prof. Dr. Paultheo von Zezschwitz, Philipps-Universität
Marburg.

Wissenschaftliche Publikationen

„Stereoselective Preparation of 3-Arylcycloalkyl Amines by Rhodium-Catalyzed 1,4-Addition and Subsequent Stereodivergent Reduction“ S. Gebhardt, C. H. Müller, J. Westmeier, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Adv. Synth. Catal.*, DOI: 10.1002/adsc.201400824.

„Copper-Catalyzed Highly Enantioselective 1,4-Addition of Alkyl Groups to *N*-Sulfonyl Imines“ J. Westmeier, P. von Zezschwitz, *Chem. Commun.* **2014**, 15897-15900.

„Rhodium-Catalyzed Enantioselective Addition of Organoaluminum Reagents to *N*-Tosyl Ketimines" S. Hirner, A. Kolb, J. Westmeier, S. Gebhardt, S. Middel, K. Harms, P. Von Zezschwitz, *Org. Lett.* **2014**, 3162-3165.

„Convenient Access to Cycloalk-2-enone-Derived *N*-Sulfonyl Imines“ S. Hirner, J. Westmeier, S. Gebhardt, C. H. Müller, P. von Zezschwitz, *Synlett* **2014**, doi: 10.1055/s-0034-1378203.

„Total Synthesis of (*R*)-Sarkomycin via Asymmetric Rhodium-catalyzed Conjugate Addition" J. Westmeier, S. Kress, C. Pfaff, P. von Zezschwitz, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10718-10723.

"First Tandem Asymmetric Conjugate Addition of Alkenyl Nucleophiles and Silyl Trapping of the Intermediate Enolates" J. Westmeier, C. Pfaff, J. Siewert, P. von Zezschwitz, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2651-2658.

„New Fluorous Photoaffinity Labels (F-PAL) and Their Application in V-ATPase Inhibition Studies“ N. Burkard, T. Bender, J. Westmeier, C. Nordmann, M. Huss, H. Wiczorek, S. Grond, P. von Zezschwitz, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 11, 2176-2181.

In der Zusammenfassung erwähnte Verbindungen

—

Compounds mentioned in the summary

